FACULTÉ DE MÉDECINE DE STRASBOURG

Année 1968 No 46

THESE

PRÉSENTÉE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

PAR

KAMINSKI Joseph

né le 5 janvier 1933 à Hettange-Grande (Moselle)

Diplomé du C.E.S. d'Anesthésie - Réanimation

Le problème des accidents hémorragiques après transfusion massive de sang conservé.

Président: M. A. JUNG, Professeur.

FACULTÉ DE MÉDECINE DE STRASBOURG

Année 1968 No 46

THESE

PRÉSENTÉE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

PAR

KAMINSKI Joseph

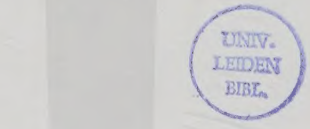
né le 5 janvier 1933 à Hettange-Grande (Moselle)

Diplomé du C.E.S. d'Anesthésie - Réanimation

Le problème des accidents hémorragiques après transfusion massive de sang conservé.

Président: M. A. JUNG, Professeur.

Digitized by the Internet Archive
in 2026



https://archive.org/details/IA41552712_0030

FACULTE DE MEDECINE DE STRASBOURG

Doyen	MM. CLAVERT Jean
Doyens Honoraires	FONTAINE
	CALLOT Jacques
Assesseur	CALLOT Jacques

PROFESSEURS TITULAIRES

MM.	ARON Claude	Histologie
	BASSET René	Clinique Dermatologique
	BUCK Paul	Chirurgie Infantile
	CALLOT Jacques	Parasitologie et Pathologie Tropicale
	CHAMBRON Jacques	Physique Biologique
	CHAUMONT André	Médecine Légale et Sociale
	CLAVERT Jean	Embryologie et Morphologie expérimentale
	FONTAINE René	Clinique Chirurgicale A
	GANDAR Robert	Clinique Gynécologique et Obstétricale 1
	GREINER Georges	Clinique Oto-Rhino-Laryngologique
	GROS Charles	Electro-Radiologie
	JUNG Adolphe	Chaire de Pathologie et Clinique Séméiologique chirurgicales
	KAMMERER Théophile	Clinique Psychiatrique
	KAYSER Charles	Physiologie
	KLEIN Marc	Biologie Médicale
	KORITKE J-Georges	Anatomie Normale
	LE GAL Yvon	Anatomie Pathologique
	MANDEL Paul	Chimie Biologique
	METZ Bernard	Physiologie Appliquée
	METZGER Henri	Thérapeutique
	MINCK Raymond	Chaire de Bactériologie, virologie et Immunologie Générale.
	MULLER Pierre	Clinique Gynécologique et Obstétricale 2
	NORDMANN Jean	Clinique Ophtalmologique
	OUDET Pierre	Pneumo-Phtisiologie
	SACREZ Robert	Pédiatrie et Puériculture
	SCHWARTZ Jean	Pharmacologie et Médecine expérimentale
	STAHL Jules	Clinique Médicale B
	STEPHAN Frédéric	Pathologie expérimentale
	N.....	Clinique Neurologique
	VEDRINE Jean	Stomatologie
	WAITZ Robert	Hématologie
	WARTER Julien	Clinique Médicale A
	WEISS Alfred	Clinique Chirurgicale B
	N.....	Hydrologie
	N.....	Hygiène

PROFESSEURS A TITRE PERSONNEL

MM.	BRONNER Albert	Clinique Ophtalmologique
	KARLI Pierre	Biologie Médicale
	MARESCAUX Jean	Histologie
	MARX Charles	Physiologie
	MAYER Georges	Hématologie
	ROHMER Francis	Clinique Neurologique
	SEROR Joseph	Pathologie Chirurgicale

PROFESSEURS A TITRE PERSONNEL

MM.	WINCKLER Georges	Anatomie
	WITZ Jean-Paul	Clinique Chirurgicale B

PROFESSEURS SANS CHAIRE

MM.	BATZENSCHLAGER André	Anatomie Pathologique
	BOLLACK Claude	Clinique Chirurgicale A
	BURGHARD Guy	Pneumo-Phtisiologie
	CHAMBON Pierre	Chimie Biologique
	DORNER Marc	Clinique Médicale B
	ISCH François	Clinique Neurologique
	JAHN Henri	Clinique Médicale B
	KIRN André	Hygiène
	LAVILLAUREIX Jean	Bactériologie
	MANTZ Jean Marie	Clinique Médicale A
	MARCOUX François	Médecine Légale

MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

MM.	ADLOFF Michel	Clinique Chirurgicale B
	APROSIO Norbert	Anatomie
	ASCH Léopold	Clinique Médicale A
	BLOCH Roger	Pharmacologie
	BOCKEL René	Clinique Médicale B
	BRINI Alfred	Clinique Ophtalmologique
	EBTINGER René	Clinique Psychiatrique
	FINCKER Louis	Clinique Médicale B
	GAUTHIER-LAFAYE Pierre	Département d'Anesthésiologie
	GRENIER Jacques	Clinique Chirurgicale B
	HERAN Jacques	Pathologie expérimentale
	ISRAEL Lucien	Clinique Psychiatrique
	JUIF Jean	Pédiatrie et Puériculture
	KEILING Roger	Electro-Radiologie
	KELLER Bernard	Gynécologie et Obstétrique 2 (Maternité)
	KEMPF François	Electro-Radiologie (Clinique Médicale A)
	KEMPF Yvan	Pathologie Chirurgicale (Centre de Traumatologie)
	KIENY René	Clinique Chirurgicale A
	KREMER Michel	Parasitologie
	LANG Gabriel	Hôpital Orthopédique Stéphanie
	LEVY Jean-Marc	Pédiatrie et Puériculture
	MALEVILLE Jean	Clinique Dermatologique
	MAURER Charles	Clinique Médicale B
MMe	MAYER Simone	Hématologie
MM.	PHILIPPE Emile	Anatomie Pathologique
	ROEGEL Emile	Pneumo-Phtisiologie
	ROHMER Albert	Institut de Puériculture
	SACREZ André	Clinique Médicale A
	SCHAFF Georges	Physiologie
	SCHNEEGANS Ernest	Pédiatrie et Puériculture
	SCHVINGT Eugène	Clinique Chirurgicale B
	SIBILLY Abel	Clinique Chirurgicale A
	VERGNES René	Physique Biologique
	VINCENDON Guy	Chimie Biologique

MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

MM.	VOEGTLIN Raymond	Clinique Médicale A
	WACKENHEIM Auguste	Electro-Radiologie (Clinique Neurologique)
	WALTER Jean-Pierre	Electro-Radiologie
	WARTER Pierre	Electro-Radiologie (Clinique Chirurgicale A)
	WEILL Jean-Pierre	Clinique Médicale A
	WILLARD Daniel	Pédiatrie et Puériculture

PROFESSEUR ASSOCIE

M. PHILIPPIDES Demètre Clinique Neurologique.

A G R E G E S

MM.	CHAMPY Maxime	Stomatologie
	FRANK Robert	Stomatologie
	KLOTZ Gilbert	O.R.L.
	MEHL Jacques	Médecine Légale.

AGREGES LIBRES

MM. BEYER Paul
FORSTER Emile
HOLLENDER Louis
KUHLMANN Daniel
KUNTZMANN Jean
MULLER Jean-Nicolas

DIRECTEUR DE L'INSTITUT DENTAIRE

M. le Professeur VEDRINE Jean

CHARGES D'UN COURS D'ENSEIGNEMENT COMPLEMENTAIRE

MM. MOISE, SINGER, TISSIER

SECRETAIRE PRINCIPAL DE LA FACULTE DE MEDECINE

M. Gilbert KIEHL

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. ARON Max
BURGER Paul
BENOIT Jacques
ROEDERER Jean
ROHMER Paul
SCHMID Frédéric
THIODET Jean
VINTEMBERGER Pierre

La Faculté a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle entend ni les approuver, ni les improuver.

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des maîtres de cette Ecole, de mes chers condisciples, je promets et je jure au nom de l'Etre Suprême d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.

Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe.

Ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les moeurs, ni à favoriser les crimes.

Respectueux et reconnaissant envers mes maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les himmes m'accordent leur estime si je suis resté fidèle à mes promesses. Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.

-==-

A LA MEMOIRE DE MON PERE

DE JACQUES PITON, MON AMI ET MON FRERE

A MA MERE

A MA SOEUR, SON MARI ET LEURS ENFANTS

A MONSIEUR ET MADAME PITON, MES PARENTS ADOPTIFS

A TOUS MES AMIS.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR A.JUNG

Qui a bien voulu nous faire l'honneur d'accepter la présidence de cette thèse.

Nous adressons notre respectueuse gratitude.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR G.MAYER

A MONSIEUR LE PROFESSEUR J.M.MANTZ

A MONSIEUR LE PROFESSEUR P.GAUTHIER-LAFAYE

Membres de ce jury.

Nous adressons nos sentiments de respectueuse gratitude.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR J.PATEL

Qui a bien voulu nous accueillir dans son service.

Qu'il veuille bien trouver ici le témoignage de notre sincère reconnaissance.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR AGREGE J.M.CORMIER

A MONSIEUR LE PROFESSEUR AGREGE J.LATASTE

A MONSIEUR LE DOCTEUR M.SAMAMA

A MADEMOISELLE LE DOCTEUR J.YVER

Qui nous ont aidé de leurs conseils pour l'élaboration de ce travail,

Nous adressons nos remerciements respectueux et leur exprimons notre reconnaissance la plus vive.

A MONSIEUR LE DOCTEUR P.BARTHELEME

A MADEMOISELLE LE DOCTEUR S.ROGER

A MONSIEUR LE DOCTEUR Ch.LAUSECKER

Qui nous ont accueilli avec beaucoup de bienveillance lors de nos premières années de pratique médicale.

Nous exprimons notre profonde reconnaissance et leur gardons un très vif souvenir.

LE PROBLEME DES ACCIDENTS HEMORRAGIQUES APRES TRANSFUSION MASSIVE DE SANG CONSERVE

INTRODUCTION

Les transfusions de sang peuvent donner lieu à un syndrome hémorragique dans certaines circonstances, notamment lors :

- des transfusions de sang incompatible, dont nous ne parlerons pas ici, et au cours
- des transfusions massives de sang compatible conservé.

Ce n'est que depuis le conflit coréen que l'attention a été attirée sur les diathèses hémorragiques après transfusion massive de sang compatible conservé. ARTZ et SCOTT furent les premiers à rapporter ces cas en 1955.

Depuis, de nombreuses études ont été consacrées à ce problème, tant en France (ANDRE, BAUMANN, FORSTER, SOULIER) qu'à l'étranger (STEFANINI, KREVANS, etc...)

Dans l'ensemble ces études font ressortir que la transfusion massive est bien tolérée dans la majorité des cas. Nous rappellerons notamment à ce sujet la transfusion par ANDRE de 28 litres de sang, en 24 heures, sans incident hémorragique.

Cependant, dans certains cas, des hémorragies importantes, voire incoercibles, ont pu coïncider avec des transfusions massives de sang compatible conservé.

KREVANS, JACKSON, STEFANINI, ZUCKER et CLIFTON ont procédé à des études systématiques de l'hémostase après transfusion massive, en vue de déterminer les causes de ces hémorragies et d'en préciser le mécanisme.

Dans ce même domaine, les auteurs japonais KASSAI et TERUTAKE ont entrepris des expériences sur des animaux pour mieux dégager la part imputable à la seule transfusion massive dans le déterminisme de cette prédisposition, en dehors de la maladie causale, du type d'intervention, du choc et de l'anoxie.

Signalons également qu'à la suite d'une diathèse hémorragique généralisée observée après transfusion massive de sang compatible conservé (10,8 litres), quelques bilans d'hémostase ont été pratiqués chez des malades qui avaient fait l'objet d'une transfusion massive dans le service de chirurgie du Professeur PATEL. Nous nous proposons de rapporter l'analyse de ces cas dans notre thèse, et, à cette occasion, de préciser l'importance accordée par les différents auteurs aux diathèses hémorragiques après transfusion massive, de rappeler les mécanismes invoqués et d'en déduire l'attitude pratique à adopter en présence de tels accidents.

DEFINITION DE LA TRANSFUSION MASSIVE

A partir de quel volume une transfusion sanguine doit-elle être considérée comme massive ?

Certains auteurs l'évaluent, pour un adulte moyen, à 2,5 litres.

D'autres, pensent qu'il doit représenter la totalité de la masse circulante normale, c'est-à-dire 5 litres.

Ces avis divergents ont été exprimés notamment par :

- HOWLAND, qui juge massive une transfusion égale ou supérieure au volume sanguin d'un adulte moyen, encore que, dans une autre série, il ne retienne que le chiffre de 2,5 litres.

- BAUMANN (1957) qui estime massive les transfusions atteignant 2,5 litres de sang pur, c'est-à-dire 3,2 litres de sang citraté ou 8 flacons environ.

Mais, à côté de la quantité de sang injecté, certains auteurs font intervenir un deuxième paramètre : la durée de l'injection. C'est ainsi que :

- Les chirurgiens américains en Corée retiennent l'intervalle de 24 heures, sans toutefois fixer de limite quantitative, à l'exception de HOWARD, qui adopte le chiffre de 2,5 litres ;

- MONOD et GERMAIN (1957) avancent le chiffre de 7 flacons, soit 2,8 litres de sang citraté, pour une durée se limitant à la période opératoire, sans préciser celle-ci.

- DELVOYE et ses collaborateurs considèrent comme massives les transfusions atteignant ou dépassant 3,5 litres (sang total plus liquide de conservation) dans l'intervalle de 12 heures.

- FORSTER et collaborateurs admettent comme massives les transfusions atteignant 2,5 litres de sang pur, soit 3,2 litres de sang citraté transfusé dans un temps très court non indiqué.

Comme on le voit, les avis des auteurs sont très divergents, et sur la quantité de sang à considérer comme massive, et sur la durée pendant laquelle cette quantité doit être injectée.

CHAPITRE I

RAPPEL DE LA PHYSIOLOGIE DE L'HEMOSTASE ET DE LA FIBRINOLYSE

L'hémostase spontanée comprend l'ensemble des phénomènes qui aboutissent à l'arrêt d'une hémorragie en assurant l'oblitération de la brèche vasculaire. Elle fait intervenir trois sortes de phénomènes : pariétaux, plaquettaires et plasmatiques, lesquels se succèdent et déterminent schématiquement trois temps essentiels :

- le temps pariétal
- le temps plaquettaire
- le temps plasmatique ou coagulation du sang proprement dite.

Après ces trois temps, il convient d'ajouter :

- la fibrinolyse que l'on peut considérer comme étant le quatrième temps de la coagulation.

I - Temps pariétal

Lorsque les vaisseaux endommagés sont d'un très petit calibre, l'hémostase peut être assurée par les seuls phénomènes pariétaux de la paroi vasculaire.

Ces phénomènes réalisent une stase locale, par :

- une vaso-constriction réflexe immédiate, entretenue par :

- une vaso-constriction secondaire, hormonale, produite vraisemblablement par l'adrénaline, la noradrénaline et, peut-être, la sérotonine.

II - Temps plaquettaire

Il constitue l'étape fondamentale qui suffit à arrêter temporairement le saignement au niveau des petits vaisseaux. Ce deuxième temps de l'hémostase aboutit à la formation du clou plaquettaire en passant par les stades suivants :

- adhésion plaquettaire,
- agrégation réversible,
- agrégation irréversible et métamorphose visqueuse.

A - Stade de l'adhésion plaquettaire

Dans les minutes qui suivent la section vasculaire, les plaquettes commencent à adhérer aux cellules endothéliales et aux fibres de collagène.

B - Stade de l'agrégation réversible

L'adhésion plaquettaire est suivie d'une agrégation des thrombocytes entre eux. Elle est d'abord réversible et aboutit à la formation d'un thrombus lâche, encore perméable. Elle dépend de la qualité des plaquettes.

C - Stade de l'agrégation irréversible et métamorphose visqueuse

L'agrégation réversible est suivie d'une agrégation irréversible conduisant à la métamorphose visqueuse déclenchée par la thrombine formée dans l'atmosphère plasmatique péri-plaquettaire. Au terme de ce processus,

Tableau n° 1

Schéma de Moravitz

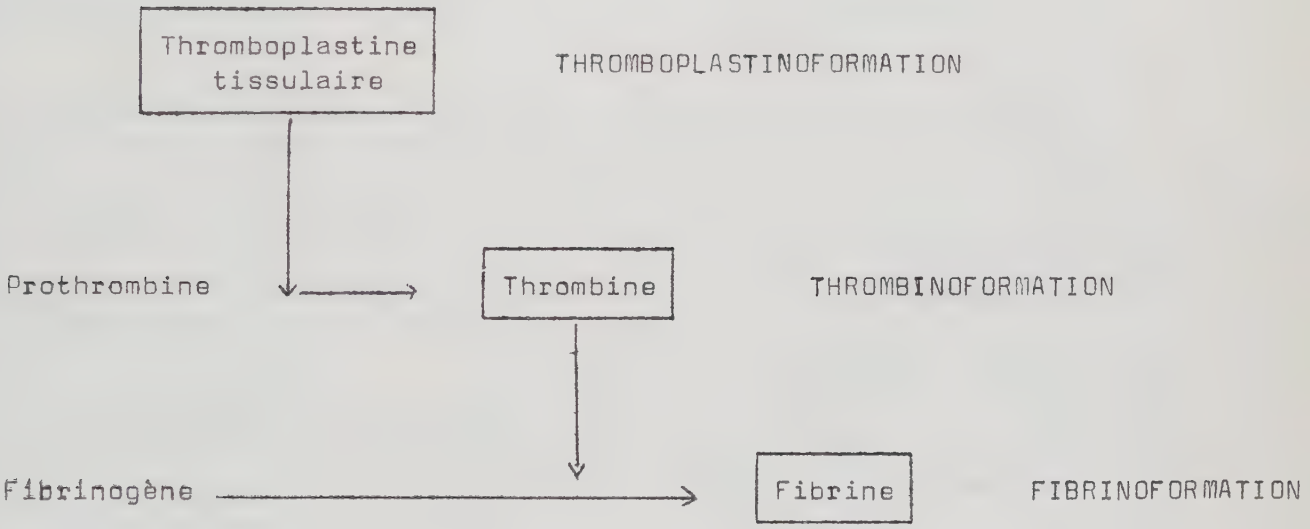
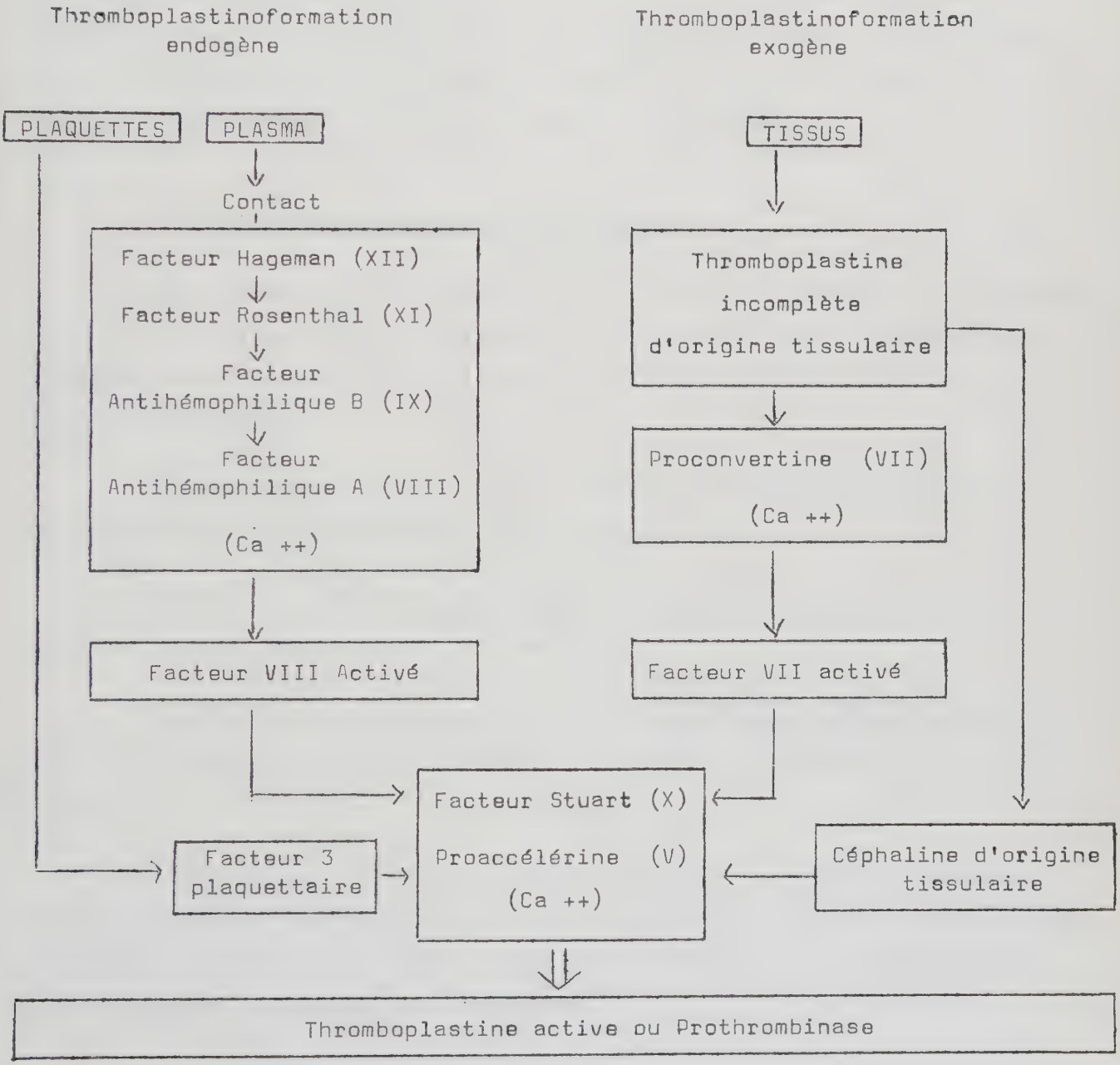


Tableau n° 2

Schéma actuel de la coagulation



a) Thromboplastinoformation exogène

La paroi vasculaire et différents tissus (cerveau, poumons, placenta) contiennent une thromboplastine tissulaire incomplète de nature lipoprotéique capable d'activer, en présence d'ions calcium, la proconvertine (facteur VII). Celle-ci, une fois activée, transforme le facteur Stuart (facteur X) en facteur X activé, lequel, en présence de la proaccélérine (facteur V) et de céphaline - facteur lipidique d'origine tissulaire - permet la transformation de la prothrombine en thrombine.

b) Thromboplastinoformation endogène

En l'absence de thromboplastine tissulaire, le sang peut élaborer une thromboplastine endogène active à partir des différents précurseurs plasmatiques et plaquettaires. Leurs interactions sont amorcées par le "phénomène contact".

Le contact du sang in vitro avec des surfaces mouillables provoque l'activation du facteur Hageman ou facteur XII.

Celui-ci, activé, va entraîner, en présence d'ions calcium, l'activation du facteur de Rosenthal ou facteur XI.

Le facteur antihémophilique B, en présence de calcium ionisé, est à son tour activé et agit lui-même sur le facteur antihémophilique A qu'il active.

Le complexe antihémophilique A, activé, transforme le facteur Stuart (facteur X) en facteur X activé, lequel, en présence de la proaccélérine (facteur V) et du facteur 3 plaquettaire permet l'élaboration de la thromboplastine active ou prothrombinase.

Rappelons que :

- le facteur antihémophilique B est une bêta 2 globuline, synthétisée au niveau du foie, en présence de vitamine K, qu'il est stable à la conservation et non consommé au cours de la coagulation.
- le facteur antihémophilique A est également une bêta 2 globuline ; ce facteur est, par contre, labile à la conservation ainsi qu'à la température et est consommé au cours de la coagulation.
- la proaccélérine est, comme le facteur antihémophilique A, peu stable à la conservation et thermolabile. De même, sa synthèse au niveau du foie n'est pas influencée par la vitamine K.
- le facteur Stuart, comme le facteur antihémophilique B, est synthétisé au niveau du foie en présence de vitamine K. Il est également stable.

B - Thrombinoformation

Le produit final des deux systèmes thromboplastinoformateurs, la thromboplastine active, est un activateur spécifique de la prothrombine. En présence du calcium ionisé, cet activateur transforme presque instantanément la prothrombine en thrombine par une réaction de protéolyse.

La prothrombine (facteur II) est une alpha 2 globuline, synthétisée au niveau du foie, en présence de vitamine K. Elle est stable à la conservation, mais thermolabile.

C - Fibrinoformation

La dernière étape de la coagulation est la transformation irréversible du fibrinogène soluble en fibrine insoluble.

Ce phénomène se déroule en trois phases :

a) Protéolyse

La thrombine provoque une hydrolyse préférentielle au niveau des liaisons arginine - glycine. Il en résulte la formation de monomères de fibrine et de fibrinopeptides A et B.

b) Polymérisation

Les monomères de fibrine vont se polymériser et aboutir à la formation de molécules de "fibrine S" - fibrine soluble - capable de se dissocier.

c) Stabilisation de la fibrine

Une protéine plasmatique, décrite par LORAND et LAKI, sous le nom de facteur de stabilisation de la fibrine (F - S - F ou facteur XIII) vient renforcer chimiquement la cohésion du polymère de fibrine.

Dans cette action, le F.S.F., activé par la thrombine, en présence du calcium ionisé, transforme la fibrine soluble (fibrine S) en fibrine insoluble (fibrine I).

IV - Fibrinolyse

Une fois formé, le caillot de fibrine subit une rétraction et, très tardivement, une lyse. C'est un processus physiologique qui, dans certaines circonstances, peut être exacerbé et donner lieu à des fibrinolyses pathologiques.

L'enzyme responsable de la fibrinolyse est la plasmine ou fibrinolysine formée à partir d'un précurseur inactif, le plasminogène ou profibri-

Tableau n° 3

Schéma de la fibrinoformation

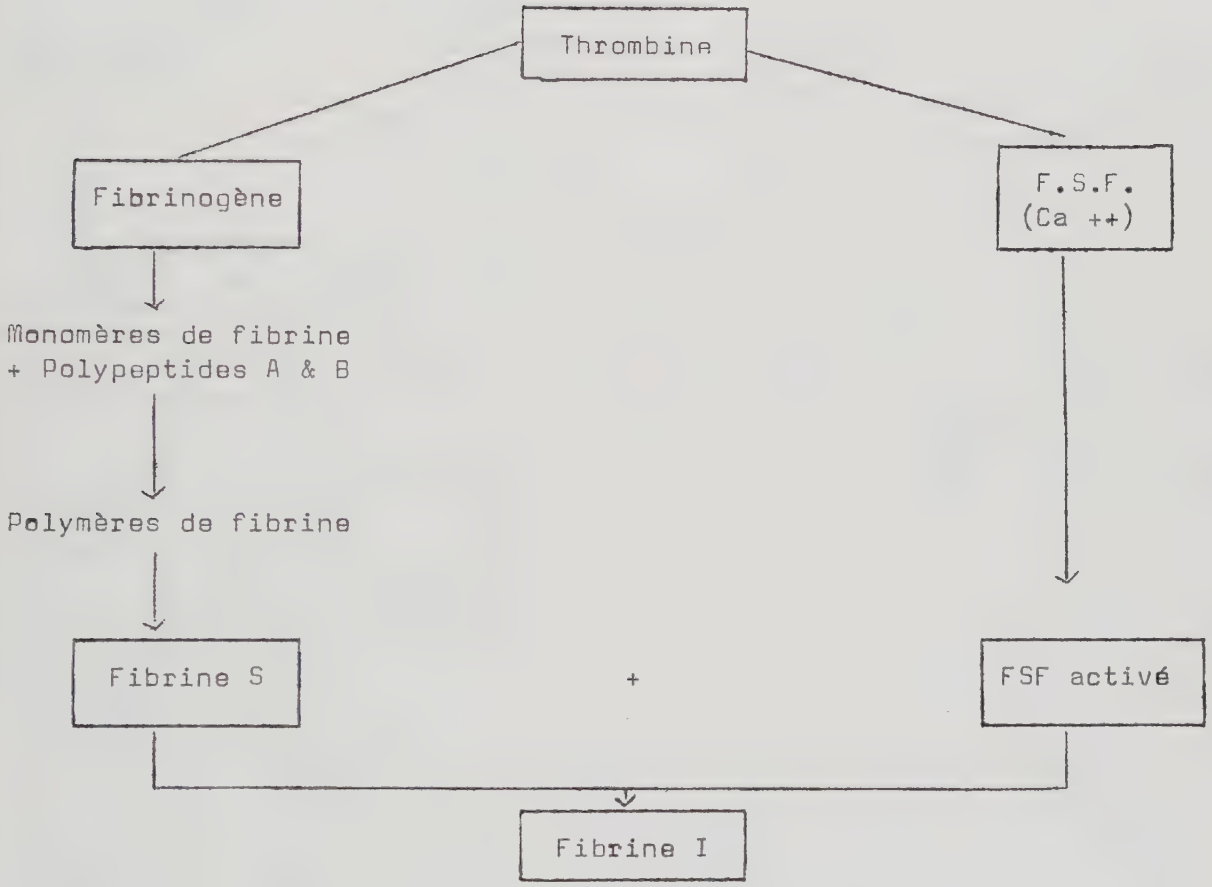
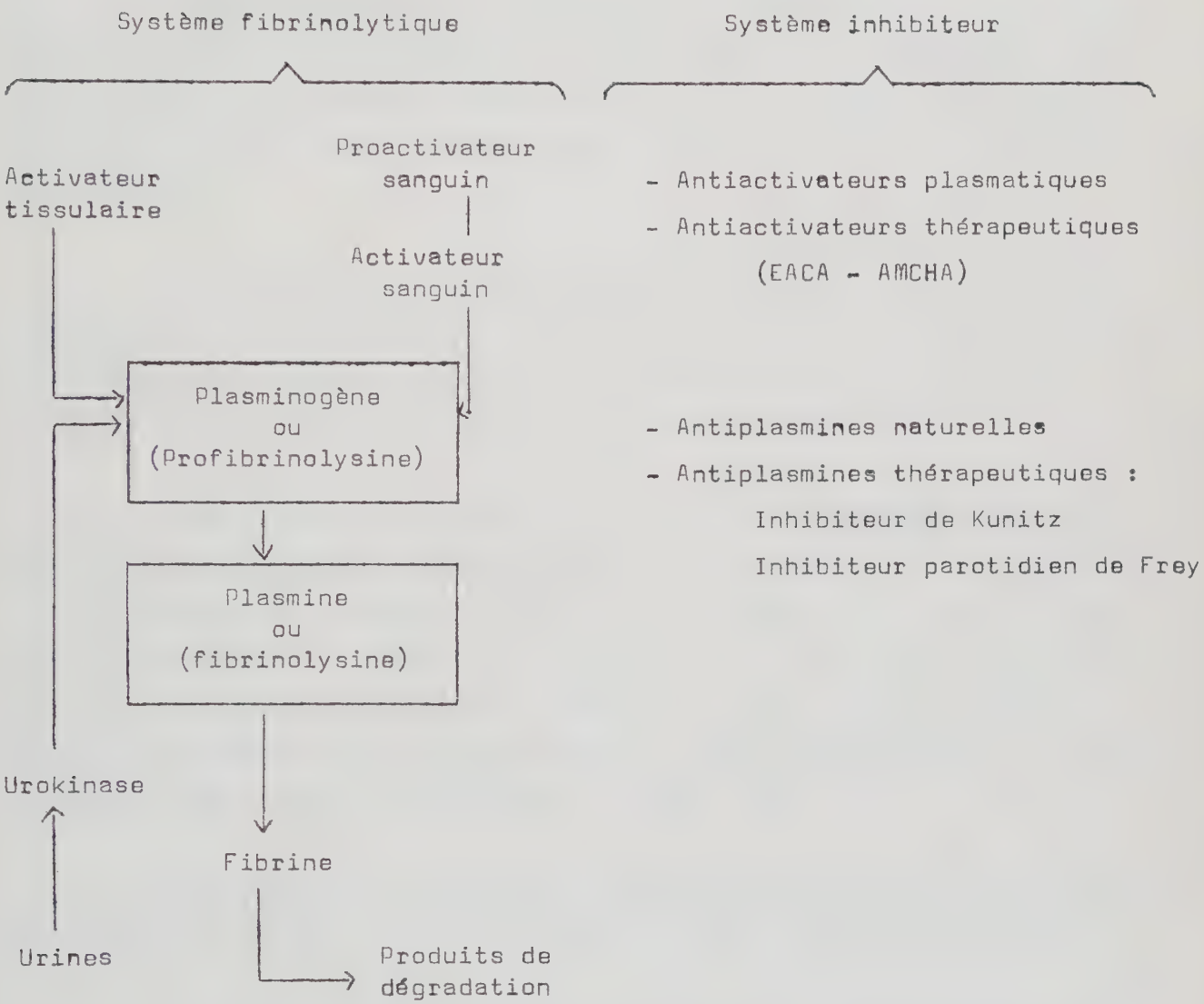


Tableau n° 4


Système fibrinolytique
Système inhibiteur
Proactivateur sanguin
Activateur tissulaire
Activateur sanguin
- Antiactivateurs plasmatiques
- Antiactivateurs thérapeutiques (EACA - AMCHA)
Plasminogène ou (Profibrinolysine)
- Antiplasmines naturelles
- Antiplasmines thérapeutiques :
Inhibiteur de Kunitz
Inhibiteur parotidien de Frey
Plasmine ou (fibrinolysine)
Urokinase
Fibrine
Urines
Produits de dégradation

nolysine, globuline synthétisée au niveau du foie et possédant des propriétés voisines du fibrinogène.

La transformation du plasminogène en plasmine peut, d'après les travaux d'ASTRUP et collaborateurs, se faire selon deux mécanismes : soit directement par fibrinolyse locale à partir d'un activateur tissulaire, soit indirectement par un système proactivateur - activateur agissant par voie sanguine.

Les activateurs tissulaires interviennent directement sur le plasminogène. On les trouve dans la plupart des tissus, à l'exception du foie. Certains organes en sont particulièrement riches : les poumons, l'utérus, la prostate, le placenta, et les parois vasculaires.

L'activateur plasmatique est présent dans le plasma sous forme de proactivateur. Son activation est réalisée par des kinases tissulaires, produits cellulaires solubles libérés par des organes tels que : utérus, poumons, prostate et, d'une manière générale par l'endothélium vasculaire. Des stimuli, tels que traumatisme chirurgical, choc, anoxie, injection de substances pyrogènes, de vasodilatateurs ou sympathicomimétique, peuvent augmenter l'activité fibrinolytique, par cette voie.

Signalons que l'urokinase, agissant directement sur le plasminogène, serait peut-être la forme d'élimination de l'activateur sanguin.

L'action de la plasmine, véritable enzyme protéolytique, n'est pas spécifique de la seule fibrine. Elle entraîne aussi l'hydrolyse du fibrinogène, de la proaccélérine et de la globuline antihémophilique A dont les taux s'abaissent au cours des syndromes fibrinolytiques.

Il existe des inhibiteurs naturels, acquis ou thérapeutiques, qui s'opposent in vivo à l'activité fibrinolytique, soit au niveau de la transformation du proactivateur en activateur, de l'activation du plasminogène en plasmine (antiactivateurs thérapeutiques : acide epsilon amino-caproïque, A.M.C.H.A.) ou agissent directement sur la plasmine (antiplasmines thérapeutiques : inhibiteur de Kunitz, inhibiteur parotidien de Frey).

CHAPITRE II

OBSERVATIONS DE MALADES

Plan adopté pour l'exposé des observations

Notre étude a porté sur 10 malades qui ont fait l'objet de transfusions massives au cours de :

1) La chirurgie digestive (3 fois)
   - gastrectomie pour hémostase (2 cas)
   - gastro-entérostomie pour hématémèse (1 cas).

2) La chirurgie vasculaire (3 cas)
   - anévrisme de l'aorte abdominale (2 cas)
   - endartériectomie (1 cas).

3) La chirurgie traumatologique (4 cas).

Le plan adopté pour les observations est le suivant :

- bref rappel de l'anamnèse et des antécédents (passé hémorragique, affections hépatiques, médications anticoagulantes),
- réanimation (sang, liquides de remplissage, médications antihémorragiques),
- anesthésie,
- évolution et bilan d'hémostase après transfusion massive,
- commentaire pour chacune des observations.

Enfin, un commentaire pour l'ensemble des observations.

Observation n° 1

Hématémèse par ulcère duodénal hémorragique.
Gastrectomie des 2/3, type Polya.
Transfusion de 10,8 litres de sang en 6 jours.
Purpura généralisé. Hématome de la paroi.

A - Anamnèse et antécédents

M. D... Marcel, 62 ans, est entré dans le Service le 21 janvier 1966, pour hémorragie digestive (méléna).

La veille au soir, chez lui, il émet avec les selles une importante quantité de sang.

Le lendemain matin, la tension est de 12 au lieu de 17.

Transporté le soir même à l'hôpital, le malade est pâle, fatigué, avec un pouls à 120 et une tension artérielle à 11/7. Le foie n'est pas parçu et on ne remarque ni circulation collatérale, ni ascite.

Dans les antécédents on note :

- en 1935 : hémoptysie,
- en 1938 : paludisme,
- en 1943 et en 1953 : crises douloureuses du type ulcéreux (radio : ulcère duodénal),
- en 1962 : subictère de type rétentionnel attribué à une oddite secondaire.

A signaler, par ailleurs, qu'il existe une légère imprégnation éthylique.

Pas de passé hémorragique.

B - Examens complémentaires

- Groupe sanguin O Rhésus positif.

- Numération sanguine :

  G.R. : 2.780.000/mm3

  G.B. : 12.000/mm3

- Hématocrite : 29 p. 100.

- Taux de prothrombine : 83 p. 100.

- Test à l'héparine

  x témoin 9 minutes

  x malade 11 minutes.

- Urée sanguine contrôle : 0,50 g. p.100.

- Réserve alcaline : 21,6 mEq p.1000

- Ammoniémie : 52 gamma p.1000

- Protides : 62 g. p.1000

- Ionogramme

  Cl^- 107 mEq p.1000

  Na^+ 139 mEq p.1000

  K^+ 4,12 mEq p.1000

- Glycémie 1,5 g. p.1000 (sous perfusion de sérum glucosé).

C - Réanimation

a) Réanimation pré-opératoire

1966	hémato-crite %	sang	Rhéoma-crodex	Sérum glucosé 10 %	Reptilase	Adrénoxyl
le 21.1	29	2 flacons	250 ml	2.000 ml	-	-
le 22.1	25	2 flacons	250 ml	2.000 ml	-	-
le 23.1	23	7 flacons	250 ml	2.000 ml	6 amp.	6 amp.

Au total, le malade a eu, depuis son admission, le 21 janvier jusqu'au soir du 23, 11 flacons de sang isogroupe O Rhésus positif.

b) Réanimation per-opératoire et anesthésie

1) Réanimation :

Sang : 6 flacons isogroupe Rhésus positif

Sérum glucosé : 10 p.100 : 500 ml.

Gluconate de calcium : 5 g.

Acide épsilon aminocaproïque I.V. 2,5 g.

2) Anesthésie générale :

Thiopental 1,5 g.

Suxamethonium (iodure) 70 mg.

d-tubocurarine 39 mg

Gallamine (tri-iodo-éthylate) 40 mg.

Péthidine 55 mg

Diéthazine 175 mg.

N_2O /O2 : intubation RPR

La tension artérielle pendant toute la durée de l'intervention a été stable (entre 110 et 120 mm Hg), à l'exception d'une chute à 60 mm Hg au début de l'intervention.

c) Réanimation post-opératoire

- sang isogroupe 5 flacons.

D - Evolution post-opératoire

Quatre jours après l'intervention, le malade fait un purpura généralisé sous forme de pétéchies au début et ensuite sous forme de plaques très étendues. A noter également la réapparition de sang dans les selles et

la constitution d'un hématome de la paroi ayant probablement entraîné une éventration.

Depuis son admission, jusqu'au jour des manifestations hémorragiques post-opératoires, le malade a reçu 27 flacons de sang isogroupe, soit 10,8 litres.

a) Bilan d'hémostase

Après cette transfusion massive, le bilan s'établit comme suit :

1) A la date du 27 janvier 1966
   - temps de saignement Duke : 1 minute 30 secondes
   - temps de coagulation (en tubes au bain-marie à 37°) : 8 minutes
   - complexe prothrombinique : 53 p.100.
   - consommation de la prothrombine : 47 secondes.
   - plaquettes : 75.000/mm3
   - fibrinogène plasmatique : 6,4 g. p.1000
   - Thromboélastogramme :
     r 35 mm (normale 14 à 20 mm)
     k 11 mm (normale 5 à 7 mm)
     vitesse de coagulation r + k = 46 mm
     am : 66 mm

   Conclusion : hypocoagulabilité franche.

2) A la date du 19 février 1966 (3 semaines après le premier bilan)
   - temps de saignement : 2 minutes 30 secondes
   - rétraction du caillot : très bonne.
   - temps de coagulation : 7 minutes
   - complexe prothrombinique : 65 p.100
   - consommation de prothrombine : 26 secondes
   - fibrinogène plasmatique : 5,2 g. p.1000

- Thromboélastogramme :

r = 23 mm

k = 10 mm

Vitesse de coagulation r + k = 33 mm

am = 66 mm.

Conclusion : hypocoagulabilité légère.

b) Recherche d'anticorps antiplaquettaires

1) A la date du 28 janvier 1966 : fortement positifs.

2) A la date du 2 février 1966 : absents.

c) Ponction sternale au 28 janvier 1966

Sensiblement normale.

E - Commentaire

M. D... Marcel a développé un syndrome hémorragique caractérisé par un purpura généralisé, une recrudescence du méléna, la constitution probable d'un hématome de la paroi qui expliquerait l'éventration.

Nous pensons que cette diathèse hémorragique aurait été consécutive à la transfusion massive de sang conservé (27 flacons), transfusion nécessitée par la gravité du cas.

Le bilan d'hémostase, pratiqué en fin d'intervention, montrait :

x 1 hypocoagulabilité franche au thromboélastogramme : r + k = 46 mm (valeurs normales extrêmes : 20 à 28 mm).

x une thrombopénie à 75.000/mm3

x une baisse du complexe prothrombinique à 53 p. 100

x une fibrinémie élevée (6,4 g p.1000), ce qui explique l'amplitude maximum du thromboélastogramme malgré l'hypoplaquettose.

A noter que les dosages des facteurs labiles (V et VIII) n'ont pas été effectués.

De ce qui précède on peut déduire que la transfusion massive ait pu jouer un rôle favorisant dans l'éclosion de ce syndrome chez un malade dont le bilan de contrôle, établi 3 semaines après le premier, montrait une légère hypocoagulabilité avec baisse du complexe prothrombinique à 65 p. 100, en rapport, peut-être, avec une insuffisance hépatique.

Mais la thrombopénie à elle seule ne suffit pas pour expliquer de façon certaine le purpura généralisé. En effet, les faits cliniques et les résultats expérimentaux (HUGUES) montrent des thrombopénies encore plus basses sans incidents hémorragiques. Toutefois, les altérations quantitatives et peut-être qualitatives des plaquettes restantes, associées aux perturbations plasmatiques des facteurs de coagulation provoquées par la transfusion massive de sang conservé auraient pu déclencher ce syndrome chez un insuffisant hépatique ayant eu par ailleurs du Rhéomacrodex et présenté, à ce moment, un état fébrile. Notons cependant que le temps de saignement était normal (1 minute 30 secondes).

Signalons enfin l'absence d'activité fibrinolytique exagérée.

Observation n° 2

Hématémèse par ulcère duodénal hémorragique
Gastro-entérostomie
Transfusion de 5,6 l. de sang + 3 culots globulaires (14 flacons).
Saignement anormal en cours d'intervention et collapsus à la fin.

A - Anamnèse et antécédents

Mme G... Andréa, 39 ans, gardienne, est admise le 17 août 1967, en urgence, pour hématémèse.

A l'entrée, elle présente un état de choc avec pouls à peine perceptible et une tension artérielle à 60 mm Hg.

En dehors du collapsus, l'examen clinique révèle seulement un foie augmenté de volume (biopsie hépatique per-opératoire : stéatose).

Dans ses antécédents on ne note rien de particulier.

B - Examens complémentaires

- Groupe sanguin A Rhésus positif.
- Numération sanguine :
  G.R. : 2.950.000/mm3
  G.B. 24.000/mm3
- Hématocrite 26 p.100
- Taux de prothrombine 91 p. 100
- Urée 0,35 g. p. 1000
- Réserve alcaline 25 mEq p.1000
- Ionogramme
  CL 103 mEq p.1000
  Na 148 mEq p.1000
  K 3,8 mEq p.1000
- Glycémie 2,20 g. p.1000 sous perfusion de sérum glucosé.

C - Réanimation

a) Réanimation pré-opératoire

- sang
  x 3 culots globulaires
  x 10 flacons de sang de 400 ml.

- polyvinylpyrrolidone (Subtosan) 250 ml
- sérum glucosé à 10 p. 100 : 1,5 l.
- Rocmaline 250 ml.
- Ornicétil : 10 amp.
- chlorure de sodium : 6 g.
- lactate de potassium : 4 g.
- insuline ordinaire 25 u. internationales.

b) Réanimation per-opératoire

- sang : 4 flacons
- acide ε amino-caproïque
- vitamine KI : 3 amp.
- autres liquides : non précisés.

Au total, depuis son entrée, le 17 août 1967, vers midi, jusqu'au lendemain à la même heure, cette malade a eu : 3 culots globulaires et 14 flacons de sang isogroupe, soit 5,6 litres.

D - Evolution post-transfusionnelle

Au cours de l'intervention, la malade a présenté un saignement plus important qu'habituellement et, à la fin, une chute de tension qui a été rétablie à la normale par la transfusion d'un flacon de sang frais.

E - Bilan d'hémostase

a) Après transfusion de sang conservé.

- Rétraction du caillot : mauvaise
- Temps de céphaline activée 58/34.
- Prothrombine résiduelle du sérum : 28 secondes.
- Complexe prothrombique :

	malade	témoin	Pourcentage par rapport à la normale
Temps de Quick	15	13	65
Temps de thrombine	18	17	-

- Fibrinogène 2,5 p. 1000
- Activité fibrinolytique (euglobuline) : absence
- Thromboélastogramme :
  r 14,5 mm (normale 14 à 20)
  k 10,5 mm (normale 5 à 7)
  vitesse de coagulation : r + k = 25 mm
  amplitude maximum : 40 mm
- plaquettes : 30.000/mm3

b) Après transfusion de sang frais
- Plaquettes 110.000/mm3.

F - Commentaire

Mme G... Andréa, a présenté un saignement anormal en nappe au cours de l'intervention et, à la fin, un collapsus. Notons qu'en pré-opératoire cette malade a déjà eu 10 flacons de sang conservé (4 litres).

Le bilan d'hémostase pratiqué à la fin de l'intervention et après l'administration de 14 flacons de sang en 24 heures, dont 4 en per-opératoire, montrait :

- une hypoplaquettose intense (30.000/mm3) avec mauvaise rétraction du caillot et retentissement sur l'amplitude maximum du thromboélastogramme (am = 40 mm, la valeur moyenne normale étant de 60 mm).
- une hypofibrinémie plasmatique à 2,50 g p.1000
- une baisse du complexe prothrombinique (65 p.100).

Il convient de souligner que, dans le cas considéré, le saignement anormal en cours d'opération ait pu être favorisé par la transfusion massive, en pré-opératoire de sang conservé, transfusion ayant entraîné des modifications de l'hémostase (thrombopénie, baisse du complexe prothrombinique et fibrinopénie) chez une malade déjà insuffisante hépatique (biopsie per-opératoire : stéatose).

Remarquons que la thrombopénie a été corrigée par l'apport de sang frais, la numération plaquettaire s'est élevée alors de 30.000 à 110.000/mm3).

Huit mois après cette intervention :

- les plaquettes s'élevaient à 283.000/mm3
- la prothrombine était à 67 p.cent
- le fibrinogène à 4,65 g p.1000
- les tests hépatiques étaient perturbés.

Observation n° 3

Hémorragie digestive grave d'origine haute
Gastrectomie d'hémostase
Transfusion de 19,6 litres de sang (48 flacons)
Décès.

A - Anamnèse et antécédents

M. L... Jean, 49 ans, est entré dans le Service le 11 janvier 1968, pour hématémèse.

Le même jour, à 5 heures, au cours de son travail, il vomit un demi litre de sang.

A l'entrée, dans le service sa tension est à 11/5 (habituellement 14/8).

Au cours de son hospitalisation, malgré des transfusions très abondantes, il refait des hématémèses à répétition qui nécessitent une intervention chirurgicale d'urgence le 17.

Dans ses antécédents, on note :

ulcère variqueux opéré en 1968

prise de dicoumarinique (Tromexane) jusqu'au 11 décembre 1967.

prise de dexamethasone-acétate (Dectancyl)

Ethylisme certain mais minime.

B - Examens complémentaires

- numération sanguine :
  G.R. 2.900.000/mm3
- hématocrite 32 p.100
- urée sanguine : 0,55 g. p.1000
- réserve alcaline : 26,5 mEq p.1000
- ionogramme :
  Cl 106 mEq p.1000
  Na 142 mEq p.1000
  K 4,2 mEq p.1000

C - Réanimation

a) Réanimation pré-opératoire

Du 13 au 16 janvier :

- sang isogroupe, iso-Rhésus : 25 flacons de 400 ml environ, soit 10 litres.
- Gluconate de calcium : 12 g.
- P.P.S.B. : 1 flacon
- Acide ε amino-caproïque (Hemocaprol) : 3 g.
- CY 66 (Iniprol) : 5.000.000 unités.
- vitamine KI : 200 mg.
- MD 141 (Dicynone) : 15 ampoules
- sérum glucosé 10 p.100 : 2,5 l. par jour
- Rocmaline : 5 flacons
- Ornicétil : 45 ampoules.

b) Réanimation per-opératoire et anesthésie.

1) Réanimation
   - sang : 19 flacons, soit 7,6 litres
   - gluconate de calcium : 10 g.
   - P.P.S.B. : 1 flacon
   - antifibrinolytique : quantité non précisée.

2) Anesthésie
   - Thiopental
   - d-tubocurarine

   } quantités non précisées

   - N_2O/oxygène ; intubation, R.P.R.

c) Réanimation post-opératoire

- sang : 4 flacons, soit 1,6 litre.

D - Bilan d'hémostase (à la date du 18 janvier)

- rétraction du caillot : très bonne
- prothrombine résiduelle : 40 secondes
- temps de Quick : 100 p.100
- temps de thrombine 22,5/20
- fibrinogène 8,5 g.
- Thromboélastogramme

  r 16 mm

  k 7 mm

  vitesse de coagulation r + k = 23 mm

  amplitude maximum : 58 mm.

Conclusion du bilan d'hémostase.

Bilan sensiblement normal en dehors d'une hyperfibrinémie ne retentissant pas sur l'amplitude maximum du thromboélastogramme.

E - Commentaire

M. L... Jean, a reçu 45 flacons de sang conservé en l'espace de 4 jours, soit 18 litres. Nous n'avons observé cependant aucune manifestation hémorragique.

Le bilan d'hémostase n'a révélé qu'une hyperfibrinémie sans retentissement sur l'amplitude maximum.

Notons que le malade a été soumis à une thérapeutique antihémorragique en pré- et per-opératoire (P.P.S.B., antifibrinolytiques, MD 141 *) ce qui pourrait expliquer l'absence de manifestations hémorragiques malgré l'importance de la transfusion.

---

* Dicynone.

Observation n° 4

Anévrisme de l'aorte abdominale d'origine athéromateuse.
Exérèse.
Au cours de l'intervention, transfusion de 7 litres de sang conservé.
Saignement anormal en nappe au cours de l'intervention.
Décédée.

A - Anamnèse et antécédents

Mme C... Thérèse, 73 ans, a été admise dans le Service pour anévrisme abdominal non rompu.

L'examen clinique ne révèle rien de particulier en dehors d'une masse abdominale pulsatile, d'une hypertension artérielle à 180/100 et d'un léger souffle systolique fonctionnel.

Dans ses antécédents on ne note rien de spécial, notamment pas de passé hémorragique.

B - Examens complémentaires

- groupe sanguin : O Rhésus positif
- numération sanguine :
  GR 4.420.000/mm3
- hématocrite 41 p.100
- taux de prothrombine : n'a pas été effectué
- urée sanguine : 0,35 g p.1000
- réserve alcaline : 27 mEq p.1000
- ionogramme :

Cl	107	mEq p.1000
Na	139	mEq p.1000
K	3,78	mEq p.1000

- Glycémie : 0,90 g p.1000
- Tests hépatiques : n'ont pas été effectués.

C - Anesthésie et réanimation per-opératoire

1) Anesthésie

- thiopental 1 g.
- hydroxidione 500 mg.
- d-tubocurarine 30 mg.
- gallamine 40 mg
- péthidine 50 mg
- intubation N_2O/O_2 , R.P.R.

2) Réanimation per-opératoire

- sang isogroupe O Rhésus positif, 20 flacons de 350 ml
- gluconate de calcium 10 g.
- fibrinogène 2,5 g.
- Acide ε amino-caproïque 4 g. (I.V.)
- CY 66 (Iniprol) : 1 million
- P.P.S.B. : 2 flacons
- phényléphrine (sous-cutanée) : 5 mg.
- sérum glucosé 10 % : 250 ml
- bémégride
- théophylline-éthylène-diamine (Carena)
- Rhéomacrodex : quantité non précisée
- mannitol : quantité non précisée.

D - Evolution post-opératoire

- bilan d'hémostase :
- temps de saignement sup. à 10 minutes.

- temps de coagulation 10 minutes
- complexe prothrombinique : 40 p.100
- plaquettes 65.000/mm3
- complexe prothrombinique :
  - x facteur V (accélérine) 30 p. 100
  - x complexe VII (VII + X) : 60 p. 100
  - x prothrombine vraie (II) : 45 p.100
- consommation de la prothrombine 32 secondes
- fibrinogène 2 g. p. 1000
- Activité lytique : bilan négatif
- thromboélastogramme :
  - r 16 mm
  - k non indiqué
  - am (amplitude maximum) : 10 mm.

E - Commentaire

Mme G... Thérèse, âgée de 73 ans, a reçu 20 flacons de sang, soit 7 litres, en l'espace de 4 heures. En cours d'opération, est apparu un saignement transitoire en nappe.

Le bilan d'hémostase pratiqué en fin d'intervention après cette transfusion montrait d'importantes perturbations :

- temps de saignement supérieur à 10 minutes
- hypoplaquettose (65.000/mm3)
- complexe prothrombinique à 40 p.100
  - facteur V, 30 p. cent
  - complexe VII (VII + X) : 60 p.100
  - prothrombine vraie : 45 p.100
- fibrinémie 2 g. p.1000

Malgré ces perturbations importantes chez une malade âgée , il n'a pas été observé d'autres manifestations hémorragiques en cours de l'opération, ni après.

La malade est décédée le jour même et l'autopsie n'a pas révélé d'hémorragie interne.

Observation n° 5

Thrombose de la sous-clavière
Endartériectomie
Transfusion de 2,25 litres de sang conservé
Saignement plus important que d'habitude pendant l'opération (au moment du déclampage).

A - Anamnèse et antécédents

Mme V... Jeanne, 39 ans, est entrée pour troubles sensitivo-moteurs au niveau du membre supérieur gauche.

Dans ses antécédents, on note des phlébites à répétition et, pendant la période d'août 1965 à février 1966, plusieurs pertes de connaissance. A signaler que cette malade n'a jamais fait l'objet d'une médication anticoagulante avant son entrée à l'hôpital, ni préalablement à son opération.

B - Examens complémentaires

- groupe sanguin A Rhésus positif
- numération sanguine : G.R. : 4.250.000/mm3 - G.B. : 10.000/mm3.

- Hématocrite 52 p.100
- Taux de prothrombine 76 p.100
- Temps de coagulation : 2 minutes
- Urée sanguine : 0,25 g p.1000
- Réserve alcaline : 25,5 mEq p.1000
- Ionogramme :

  Cl 106,5 mEq p.1000

  Na 137 mEq p.1000

  K 3,78 mEq p.1000
- Glycémie 1,40 g. p.1000

C - Réanimation, anesthésie, évolution, bilan d'hémostase

a) Réanimation per-opératoire

- Sang isogroupe A Rhésus positif : 5 flacons de 450 ml, en moins de 2 heures, soit 2,25 litres.
- Sérum glucosé à 10 p.100 (moins de) 500 ml.
- Mannitol 500 ml.
- Rhéomacrodex 500 ml.
- Gluconate de calcium : 2 g.
- Acide ε amino-caproïque) quantités non précisées.
- CY 66 (Iniprol))

b) Anesthésie

- thiopental 1,55 g.
- hydroxydione 500 mg.
- gallamine 240 mg.
- péthidine 100 mg
- N_2O/O_2 intubation.

c) Evolution

Pendant toute la durée de l'intervention, la tension est restée stable (maximum 120 mm Hg). Les pertes sanguines lors du clampage se sont montrées à 730 ml et, après déclampage, à 1520 ml. Le saignement étant plus important que d'habitude, il a été effectué un prélèvement de sang en vue d'examens biologiques d'hémostase et administré à la malade de l'acide ε amino-caproïque, du CY 66 (Iniprol) puis procédé à une transfusion de 2 flacons de sang frais.

d) Bilan d'hémostase à la date du 22 février 1966

- Temps de coagulation : 2 minutes
- rétraction du caillot : très bonne
- complexe prothrombinique : 85 p.100.
- fibrinogène plasmatique : 2,5 p.1000
- thromboélastogramme :

r 14 mm (normale 14 à 20)
k 5 mm (normale 5 à 7)
vitesse de coagulation r + k = 19 mm
amplitude maximum : 48 mm.

Conclusion : hypercoagulabilité avec fibrinopénie modérée.

D - Commentaire

Mme V... Jeanne a subi une endartériectomie. Pendant le clampage, les pertes sanguines se sont élevées à 0,735 l. compensées au fur et à mesure. Au moment du déclampage, ces pertes se sont montrées plus importantes que la normale : 1,520 l. La malade a donc reçu un apport de sang conservé de 2,250 l. Cette transfusion massive ne fut donc pas la cause du saignement mais sa conséquence.

Le bilan d'hémostase pratiqué a montré une hypercoagulabilité avec fibrinopénie sans retentissement notable sur l'amplitude maximum du

thromboélastogramme.

Notons que la malade a eu, après le prélèvement de sang nécessaire pour bilan, 2 flacons de sang frais et des antifibrinolytiques.

Observation n° 6

Polytraumatisée : rupture de la rate - splénectomie - fractures multiples.

Transfusion de 10 flacons de sang conservé, soit 4 litres.

A - Anamnèse et antécédents

Mme S... Patrocinio, 74 ans, est admise dans le Service le 27 février 1967, en urgence, à la suite d'un accident sur la voie publique.

A l'entrée, l'examen clinique est normal en dehors d'une obnubilation et d'une fracture ouverte de la jambe gauche.

Après transport en radiologie et manipulations consécutives, la tension artérielle tombe de 100,5 mm Hg. à 70 et même en-dessous de 60 mm Hg. Le ventre devient tendu, ballonné, et présente une défense au niveau de l'hypocondre gauche. Après ponction on ramène du sang. On décide alors une laparotomie exploratrice qui révèle une rupture de la rate.

On ne note rien de particulier dans ses antécédents.

B - Examens complémentaires

- groupe sanguin A Rhésus négatif.
- numération sanguine : non faite à l'entrée.

- hématocrite 30 p.100 à l'entrée
- taux de prothrombine 70 p.100
- urée sanguine 0,55 g. par litre
- réserve alcaline 17 mEq p.1000
- ionogramme

  Cl 94 mEq p.1000

  Na 141 mEq p.1000

  K 5,6 mEq p.1000
- pH : 7,32
- Glycémie 3,45 g p.1000 sous perfusion de sérum glucosé.

C - Réanimation et anesthésie

a) Réanimation pré- et per-opératoire
- polyvinylpyrrolidone (Subtosan) 500 ml.
- sang, 10 flacons isogroupes administrés en 4 heures.
- Gluconate de calcium 3 g.

Après une chute tensionnelle à 50 mm Hg, on administre :
- hémisuccinate d'hydrocortisone 100 mg
- Chlorhydrate d'isoprénaline (Isuprel) 5 amp. dans 500 ml de sérum glucosé à 10 p.100.

b) Anesthésie
- thiopental 1,5 g.
- iodure de suxaméthonium (Celocurine) : 30 mg.
- d-tubocurarine 15 mg
- péthidine : 5 mg
- N_2O/O_2 : intubation, respiration assistée.

D - Evolution post-opératoire

Le bilan d'hémostase après transfusion de 10 flacons de sang conservé, soit 4 litres, s'établit comme suit :

- temps de saignement : 3 minutes
- temps de coagulation : 10 minutes
- rétraction du caillot : très bonne
- temps de Quick : 53 p.100
- prothrombine résiduelle du sérum 36 secondes
- fibrinogène : 4,9 g. p.1000
- activité fibrinolytique :
  - x test Van Kaulla : 3 h.
  - x test Ut. 21/10.
- thromboélastogramme :
  - r 18 mm
  - k 11 mm
  - vitesse de coagulation r + k = 29 mm
  - amplitude maximum : 49 mm.
- Plaquettes 60.000 mm3
  - x agrégation plaquettaire en présence d'A.D.P.

ADP en ml	100	2	1	0,5	0,25
Témoin	8^{15}	11^{30}	12^{14}	-	18^{4}
malade	10^{30}	11	12^{30}	16	24

x libération du facteur 3 plaquettaire

temps d'incubation	0'	5'	10'	15'	20'	30'	PDB
témoin	24^{30}	22	15	13^{30}	-	12^{45}	34
malade	35^{4}	29^{4}	26	23^{4}	-	22^{4}	40

- Rétraction du caillot plasmatique :
  - x complète en 1 heure
  - x partielle en 60' (6).

E - Commentaire

Mme S... Patrocinio, âgée de 74 ans, n'a développé aucun signe de diathèse hémorragique après transfusion de 10 flacons de sang conservé (4 litres).

Le bilan d'hémostase pratiqué après cette transfusion n'a pas montré de perturbation importante à l'exception d'une baisse plaquettaire (60.000/mm3) et du temps de Quick à 50 p.100.

Observation n° 7

Polytraumatisé - choc
ligature de la veine iliaque droite
transfusion de 8 litres de sang conservé
Décédé.

A - Anamnèse et antécédents

M. H... Patrice, 19 ans, est entré dans le service le 11 mars 1967, dans un état très grave, à la suite d'une défénestration. Il présente manifestement des signes de choc par hémorragie interne. Il est agité, comateux, son pouls est imprenable et sa tension à 40 mm Hg.

L'examen neurologique révèle, à droite, une mydriase et un signe de Babinski.

Les clichés radiologiques montrent des fractures multiples.

B - Réanimation, évolution, bilan d'hémostase

a) Réanimation per-opératoire

- sang : 20 flacons, soit 8 litres
- Mannitol) (quantités non précisées.
- Glucose)
- gluconate de calcium 10 g.

b) Evolution

A la fin de l'intervention, la tension est à 100,5 mm Hg., la numération globulaire montre : G.R. à 4.000.000, les G.B. à 11.800 p. mm3.

L'état du malade reste très grave et le décès intervient dans l'après-midi, du même jour.

c) Bilan d'hémostase

- Rétraction du caillot : absence
- temps de Quick : 45 p.100
  - x proaccélérine 45 p.100
  - x proconvertine + facteur Stuart 70 p.100
  - x prothrombine vraie 80 p.100
- temps de thrombine $20/19^{5}$
- fibrinogène 2 g p.1000
- thromboélastogramme :
  - r 13 mm (normale 14 à 20)
  - k 8,5 mm (normale 5 à 7).
  - vitesse de coagulation r + k = 21,5 mm
  - amplitude maximum : 45 mm

C - Commentaire

M. H... Patrice, polytraumatisé âgé de 19 ans, n'a développé aucune diathèse hémorragique. Son état était extrêmement grave et a nécessité

une transfusion de 20 flacons de sang conservé (8 litres).

Le bilan d'hémostase pratiqué à la fin de l'opération a montré :

- x une absence de rétraction du caillot
- x un temps de Quick à 45 p.100
  - proaccélérine 45 p.100
  - proconvertine et facteur Stuart 70 p.100
  - prothrombine vraie 80 p.100
- x fibrinogène 2 g. p.1000
- x thromboélastogramme dans les limites normales.

Le malade est décédé le jour même.

Observation n° 8

Polytraumatisé.
Contusion thoraco-abdominale, fracture du bassin, plaie du rein gauche.
Transfusion de 4 litres de sang conservé
Suintement hémorragique en nappe pendant l'intervention.

A - Anamnèse et antécédents

M. L... Germain, 58 ans, est entré dans le service le 22 décembre 1965 à la suite d'un accident sur la voie publique.

A l'admission, ce malade était choqué, avait un pouls à 100 et une tension à 70/50 mm Hg. On notait une imprégnation éthylique , mais sans retentissement clinique sur l'état général : pas de gros foie, pas de circulation collatérale, ni d'ascite.

Dans ses antécédents, rien de particulier à signaler, notamment du point de vue hémorragique.

B - Examens complémentaires

- groupe sanguin O Rhésus positif
- numération sanguine :
  G.R. 3.690.000/mm3
  G.B. 14.000/mm3
- hématocrite 35 p.100
- urée sanguine 0,20 g p.1000
- réserve alcaline 20 mEq p.1000
- ionogramme :
  Cl 105 mEq p.1000
  Na 126 mEq p.1000
  K 3,5 mEq p.1000

C - Réanimation, anesthésie, évolution, bilan d'hémostase

a) Réanimation

1) Pré-opératoire du 22 au 24.12.1965, à 8 heures.
   - sang isogroupe O Rhésus positif : 5 flacons de 400 ml, soit 2 litres
   - polyvinylpyrrolidone (Subtosan) 500 ml
   - sérum glucosé à 10 p.100 5,5 l. en 3 jours avec sels et polyvitamines.

2) Per-opératoire
   - sang : 10 flacons de 400 ml soit 4 l.
   - Rhéomacrodex : 500 ml
   - Gluconate de calcium : 3 g.
   - Acide ε amino-caproïque : 2 g 5
   - P.P.S.B. : 1 flacon.

b) Anesthésie

- thiopental, curares, pétidine, intubation N_2O/O_2.

c) Evolution

A noter que pendant toute la durée de l'intervention, la tension est restée stable (maximum 150 mm Hg) ; que les pertes sanguines étaient de 1.800 ml dans le bocal d'aspiration ; qu'un suintement hémorragique important est apparu qui a nécessité un bilan d'hémostase.

d) Bilan d'hémostase

- temps de saignement : 4 minutes
- temps de coagulation : 5 minutes
- rétraction du caillot : très bonne
- complexe prothrombinique : 95 p.100
- temps de Howel : 1 minute 15 secondes
- plaquettes : 50.000/mm3
- fibrinogène plasmatique : 3,4 g p.1000
- thromboélastogramme :
  - r 15 mm (normale 14 à 20)
  - k 7,5 mm (normale 5 à 7).
  - vitesse de coagulation : r + k = 22,5 mm
  - amplitude maximum : 50 mm
- Activité fibrinolytique : nulle

D - <u>Commentaire</u>

M. L... Germain, a présenté un suintement hémorragique en nappe pendant l'opération.

Le bilan d'hémostase établi après la transfusion de 10 flacons de sang (4 litres) n'a montré aucune perturbation en dehors d'une thrombo-

pénie à 50.000/mm3.

Observation n° 9

Polytraumatisme (fracture de la cuisse, de la clavicule, rupture artérielle)
Enclouage - greffe veineuse
Transfusion de 5,6 litres de sang en 6 heures.

A - Anamnèse et antécédents

M. P... Michel, 30 ans, est admis dans le service le 19 février 1968, à la suite d'un accident de voiture.

A l'entrée, il est légèrement choqué.

Dans ses antécédents, on ne note rien de particulier, notamment pas d'affection hémorragique.

B - Examens complémentaires

- Groupe sanguin A Rhésus positif.

C - Réanimation

- polyvinylpyrrolidone (subtosan) 500 ml
- sang : 14 flacons (5,6 litres).

D - Anesthésie

(Thiopental, curares, péthidine, intubation N_2O/O_2).

E - Bilan d'hémostase pratiqué

- temps de coagulation : 14,5 minutes
- temps de Quick : 80 p.100
- temps de thrombine : 22,5/23
- temps de céphaline : 42,5/45
- fibrinogène : 6,4 g p.1000
- rétraction du caillot : très bonne
- thromboélastogramme

  r = 20 mm

  k = 9 mm

  vitesse de coagulation : r + k = 29 mm

  am = 63 mm

F - Commentaire

Ce malade, jeune et en bon état général, ne présente aucune modification importante de l'hémostase sauf une fibrinémie à 6,4 g. par litre avec retentissement sur l'amplitude maximum du thromboélastogramme.

Observation n° 10

Anévrisme rompu de l'aorte sous-rénale
Résection, prothèse aorto-bifémorale
Transfusion de 14 litres de sang (37 flacons) .

A - Anamnèse

M. L... André, 55 ans, entre dans le Service le 15 mars 1968,

pour rupture d'anévrisme de l'aorte abdominale. Il présente un grand collapsus.

B - Examens complémentaires

- Groupe sanguin O Rhésus négatif.
- Numération sanguine
  G.R. : 3.800.000/mm3
  G.B. : 10.000/mm3
- Hématocrite : 37 p.cent
- taux de prothrombine : 50 p. 100
- urée sanguine : 0,60 g p.1000
- réserve alcaline : 25 mEq p.1000
- ionogramme :
  Cl^- 104 mEq p.1000
  Na^+ 142 mEq p.1000
  K^+ 3,7 mEq p.1000
- glycémie 3,35 g p.1000.

C - Réanimation

a) Réanimation pré-opératoire

x sang 2 flacons
x sérum glucosé : 500 ml
x rhéomacrodex
x mannitol

b) Réanimation per-opératoire et anesthésie

1) Réanimation

- sang : 35 flacons
- sérum glucosé
- Rhéomacrodex

- Mannitol
- Gluconate de calcium 17 g.
- acide épsilon aminocaproïque 7,5 g.
- CY 66 (Iniprol) : 3 millions U.
- P.P.S.B. : 2 flacons
- Hémisuccinate d'hydrocortisone : 125 mg.

2) Anesthésie générale
- thiopental
- suxaméthonium (iodure)
- d-tubocurarine

c) Réanimation post-opératoire
- sérum glucosé 10 p.100 : 0,5 l.
- sérum glucosé 30 p.100 : 0,5 l.
- Mannitol : 100 ml.
- acide epsilon aminocaproïque : 6 g.
- CY 66 (Iniprol) : 2.000.000 unités

D - Bilan d'hémostase

- Rétraction du caillot : assez bonne
- prothrombine résiduelle : 18 secondes (malade)
  19,3 secondes (témoin)
- temps de Quick 15 secondes (malade) / 12 secondes (témoin) (60 p. 100
- temps de thrombine : 25 secondes (malade)
  17 secondes (témoin)
- fibrinogène 3 g p.1000.

E - Commentaire

M. L... André n'a fait aucun accident hémorragique après trans-

fusion de 37 flacons de sang conservé malgré un taux de prothrombine pré-opératoire à 50 p.100. Remarquons que 2 flacons de P.P.S.B. ont été administrés en per-opératoire et que le malade a été soumis en per- et post-opératoire à une thérapeutique antifibrinolytique.

COMMENTAIRE POUR L'ENSEMBLE DES OBSERVATIONS DE MALADES

Sur 10 cas étudiés parmi les malades qui ont fait l'objet d'une transfusion massive, un seul malade (cas n° 1) a fait une complication hémorragique franche (purpura généralisé, recrudescence du méléna, hématome de la paroi abdominale) et 4 ont présenté des saignements en nappe pendant l'opération (n° 2, 3, 4 et 8). (Voir tableau n° 5).

Les perturbations hémostatiques les plus fréquemment rencontrées ont été :

- une thrombopénie (75.000 à 30.000/mm3)
- une baisse du temps de Quick avec diminution :
  - . du facteur V
  - . du complexe VII (VII + X) } observations 4 et 7.
  - . de la prothrombine vraie
- un allongement du temps de coagulation mesuré par thromboélastographie (r + k).

Dans l'ensemble, les modifications du fibrinogène ont été peu importantes. Dans deux cas (n° 1 et 4), une hyperfibrinémie a été observée.

La rétraction du caillot était toujours très bonne, sauf en ce qui concerne le cas n° 7.

Nous n'avons pas observé d'activité fibrinolytique anormale.

Signalons que dans les cas n° 1 et 2, une transfusion massive avait déjà été effectuée avant l'intervention. Seul la malade du cas n° 2 a fait une hémorragie en nappe pendant l'intervention.

Les deux malades en question avaient une insuffisance hépatique. Dans ces conditions, la transfusion massive de sang conservé a pu jouer un rôle favorisant dans la constitution du syndrome hémorragique.

Numéro d'ordre	Type d'intervention	Hématocrite (en %)	Sang reçu (en litres)	Durée d'injection en Jours ou Heures	T.C. (en minutes)	T.S. (en minutes)	Plaquettes (en mm3)	Temps de Quick en %	Prothrombine en %	Consomm. de prothromb. (en secondes)	Fibrinogène (en g. par litre)	Rétraction du caillot	Activité fibrinolytique : Négative	thromboélastogramme				OBSERVATIONS
														r en mm	k en mm	r + k en mm	am en mm	
1	Gastrectomie	29	10,8	3 j.	8	1,3	75.000	53	-	47	6,4	-	-	35	11	46	66	Hypocoagulabilité. Purpura généralisé Eventration par hématome probable. Ponct.stern.normale
2	Gastro-entérostomie	26	5,6 + 3 c.gl.	24 h.	12	-	30.000	65	-	-	2,5	mauvaise	N	14,5	10,5	25	40	Collapsus à la fin de l'intervention Thrombopénie. Saignement anormal pdt l'intervention
3	Gastrectomie	32	19,6	4 j.	11	-	-	100	-	-	8,5	très bonne	-	16	7	23	58	Hyperfibrinémie. Tps thrombine 22,5/20 - Prothrés.40";D.C.D.
4	Anévrisme aorte abdominale	41	8	4 h.	10	sup. à 10	65.000	40	45 de prothromb. vraie	32	2	-	N	16	-	-	10	Saignt anormal pdt opération. f.V.30 % f.VII + X 60 %. DCD le même jour.
5	endariectomie	52	2,25	moins de 2 h.	2	-	-	85	-	-	2,5	très bonne	-	14	5	19	48	Hypercoagulab avec fibrinopénie modérée
6	polytraumatisé	30	4	4 h.	10	3	60.000	53	-	-	4,9	très bonne	-	18	11	29	49	Thrombopénie. Prothromb.résid. 36".
7	polytraumatisé	-	8	-	10	-	-	45	80 de prothr. vraie	-	2	absence	-	13	8,5	21,5	45	Baisse tps Quick. facteur V à 45 % fact.VII + X 70 %
8	polytraumatisé	35	6	2 j.	5	4	50.000	95	-	-	3,4	très bonne	N	15	7,5	22,5	50	Thrombopénie
9	Fracture cuisse	-	4,4	6 h.	14,5	-	-	80	-	-	6,4	très bonne	-	20	9	29	63	
10	Anévrisme aorte abdom.	37	14	?	-	-	-	60	-	-	3	Assez bonne	-	-	-	-	-	

TABLEAU N° 5

CHAPITRE III

PLACE DES DIATHESES HEMORRAGIQUES DANS LES DIVERSES STATISTIQUES DE TRANSFUSION SANGUINE MASSIVE DE SANG CONSERVE

Parmi les publications de plus en plus nombreuses concernant les transfusions massives, la place accordée aux troubles de l'hémostase est des plus discutée.

Un premier groupe d'auteurs, à vrai dire peu nombreux, considèrent que c'est le risque le plus redoutable. Tels sont KREVANS et JACKSON (1955), HOWLAND et collaborateurs (1955), STEFANINI et collaborateurs (1956).

KREVANS et JACKSON notent que sur 14 opérés chez lesquels la transfusion dépassait 5 litres, 11 présentaient une diathèse hémorragique avec un ou plusieurs des signes suivants : pétéchies, ecchymoses, saignement excessif de la zone opératoire et des muqueuses (hémorragie gastro-intestinale) ; 2 seulement survécurent. Ces mêmes auteurs, dans une étude relative aux exsanguino-transfusions chez 5 nouveau-nés, signalent que 2 de ceux-ci présentèrent un tableau identique mais survécurent. Ils n'ont par contre constaté aucune complication parmi 13 sujets ayant reçu une transfusion inférieure à 5 litres.

HOWLAND et collaborateurs signalent que sur 253 malades, les 84 qui avaient reçu 10 flacons de sang ont présenté une diathèse hémorragique avant la fin de l'intervention. D'après une autre étude, des mêmes auteurs, portant sur 108 interventions, les pourcentages des diathèses hémorragiques s'établissent comme suit :

SIEGE DE L'INTERVENTION	NOMBRE DE MALADES		POURCENTAGES DE DIATHESES HEMORRAGIQUES
	OPERES	AYANT SAIGNE	
Tête et cou	17	6	35,3
Pelvis	74	26	31,1
Abdomen	10	2	20
Foie	2	1	50
Thorax	3	1	33,3
Extrémités	2	-	-

La majorité des accidents se manifestaient au-dessus de 6 litres, tandis qu'au-dessous de 5 litres, le taux tombait à 2,5 p.100.

STEFANINI, dans 31 cas de transfusion massive au cours d'interventions chirurgicales, notait chez tous une hémorragie importante pendant l'opération et, par la suite, chez certains patients, des pétéchies.

Dans un travail ultérieur, le même auteur constate 37 cas de diathèses hémorragiques évidentes sur 165 malades, soit 25,5 p.100.

Les taux des hémorragies exprimés en fonction du volume de sang administré, étudiés dans une autre série de 35 malades étaient les suivants :

NOMBRE DE "PINTS" DE SANG	NBRE D'HEMORRAGIES CLINIQUES	P.100
1 à 5 *	-	0
5 à 10	2	5,7
10 à 20	4	11,4
+ de 20	6	17,1

* La "pint" équivaut à 0,5679 l.

WILSON et collaborateurs, de Détroit, dans une étude portant sur 213 malades, relèvent 34 cas de saignement chirurgical exagéré sans incoagulabilité, soit 15,9 p. 100.

Ils mentionnent d'autre part 7 cas de grands drames hémorragiques.

Les conclusions des rapports sus-mentionnés devraient être, semble-t-il, nuancées. Il s'agissait, en effet, de malades très choqués et ayant subi des interventions majeures.

Un deuxième groupe d'auteurs plus nombreux, tout en admettant l'éventualité d'une diathèse hémorragique per- et post-transfusionnelle, mettent en doute l'origine exclusivement transfusionnelle et, lorsque celle-ci paraît en cause, ils ne lui reconnaissent une réelle gravité qu'exceptionnellement. C'est ainsi que :

SCOTT et CROSBY (1954), CROSBY et HOWARD (1954), ne signalent de tendance hémorragique qu'au cours de transfusions supérieures à 10 l. Encore considèrent-ils rarement cette tendance comme préoccupante. Pour eux, il s'agit plutôt d'un ennui temporaire et mineur.

ZUCKER et collaborateurs (1957) trouvent encore un taux de 23,5 p. 100. Ils estiment cependant modérées ces complications hémorragiques qui disparaissent d'ailleurs en fin d'intervention et que le saignement ne doit pas être attribué au seul facteur transfusionnel. Un cas mortel fut toutefois enregistré.

MONOD et GERMAIN relèvent une proportion voisine de 21 p.100, laquelle se serait réduite à 12 p.100 dans une série ultérieure. Pour l'ensemble des cas étudiés aucune évolution incoercible ne se produisit.

LARCAN et collaborateurs (1961), en dehors des deux observations de fibrinolyse aiguë où ils n'admettent pas la responsabilité transfusionnelle, n'observent aucun accident hémorragique.

Les auteurs japonais, TERUTAKE et collaborateurs, dans une statistique de la même année portant sur quatre ans et concernant 1.144 malades ayant fait l'objet d'une transfusion massive, constatent seulement 8 cas de diathèses hémorragiques, soit 0,7 p.100.

Une étude récente (1967) faite à la clinique chirurgicale B du C.H.U. de Strasbourg, ne mentionne qu'un cas de diathèse hémorragique sur 40 transfusions massives, soit un taux de 2,5 p.100.

Un troisième groupe d'auteurs considèrent ce risque comme pratiquement négligeable. C'est ainsi que :

A.MAYER, étudiant systématiquement les temps de coagulation et les temps de saignement chez 15 opérés du thorax ayant reçu en moyenne 3,6 litres de sang, n'a pas observé de modifications significatives de ces deux tests.

ALLEN et collaborateurs (1945) n'ont enregistré aucun accident.

BAUMANN rencontre parfois une tendance hémorragique (hémorragie en nappe) mais il la considère comme liée à la nature de l'intervention (décortication). En général, cette tendance hémorragique, facilement contrôlable, n'est pas influencée par les transfusions supplémentaires qu'elle exige. Dans un cas seulement l'auteur observe une hémorragie en nappe, incoercible et mortelle, mais non fibrinolytique. La tendance hémorragique précéda la transfusion ; elle en fut l'occasion et non le résultat.

Enfin, un quatrième groupe d'auteurs passent sous silence d'éventuelles modifications de crase sanguine. Ainsi :

COOKSON et collaborateurs, étudiant la toxicité du sang citraté chez 22 chiens, ne s'intéressent qu'aux modifications hémodynamiques sans se préoccuper de l'hémostase.

MALLET-GUY adopte la même attitude.

FIRT et NEJHAL, dans leurs études expérimentales sur l'injection

de sang citraté, n'ont en vue que l'action de l'hypocalcémie sur la tonicité du myocarde. Aucune allusion n'est faite à la coagulation.

En définitive,

Les transfusions les plus massives ne sont pas obligatoirement suivies d'accidents hémorragiques.

Le seuil de tolérance à partir duquel les accidents deviennent plus fréquents se situerait à partir et au-dessus de 5 litres. En-dessous, les accidents sont possibles mais beaucoup plus rares.

Pour HOWLAND, ce seuil se situerait à 6 litres et pour les chirurgiens américains en Corée, à 10 litres.

CHAPITRE IV

PATHOGENIE DES ACCIDENTS HEMORRAGIQUES OBSERVES AU COURS DES TRANSFUSIONS MASSIVES DE SANG CONSERVE

L'origine des diathèses hémorragiques après transfusion massive est encore loin d'être élucidée.

Les auteurs en ramènent provisoirement les causes à trois groupes de perturbations :

- les modifications plaquettaires,
- les modifications plasmatiques, à savoir :
  - . le déficit en certains facteurs de coagulation
  - . la défibrination
  - . l'intoxication citratée.
- les modifications vasculaires.

I - Les modifications plaquettaires

En 1951, FRIESEN et NIELSEN, avaient déjà attiré l'attention sur les modifications quantitatives des plaquettes.

TERUTAKE et collaborateurs, dans une étude de 1961, insistent en outre sur les modifications morphologiques et qualitatives des thrombocytes.

A - Modifications quantitatives : thrombopénie

La chute plaquettaire après transfusion massive de sang conservé est différemment appréciée par les auteurs.

Plusieurs théories ont été avancées pour expliquer son mécanisme, mais aucune ne fait autorité.

Nous étudierons d'abord la place qui lui est accordée et les mécanismes dont elle dépend.

a) Place accordée à la thrombopénie

Pour les uns, c'est une altération fréquente, sinon constante, responsable de la plupart des complications hémorragiques post-transfusionnelles. Ainsi, KREVANS et JACKSON, à l'occasion d'une étude ayant porté sur 32 malades dont 27 adultes et 5 nouveau-nés, ont constaté que les 14 adultes qui avaient reçu plus de 5000 ml de sang conservé, ont tous développé une thrombopénie et que onze ont présenté les complications hémorragiques suivantes : pétéchies, ecchymoses, saignement anormal des champs opératoires, hémorragies gastro-intestinales, hématuries. Deux seulement survécurent. Dans un des cas mortels (greffe aortique) après une transfusion de 20,5 l. le nombre des plaquettes était tombé à 5.000/mm3.

Parmi les 13 autres qui avaient reçu, en 48 heures, 0,5 à 4 litres de sang conservé, 4 seulement eurent une chute de plaquettes à 100.000/mm3, voire moins. Mais aucun n'a présenté une tendance hémorragique.

Sur les 5 nouveau-nés exsanguinotransfusés et qui ont développé une thrombopénie, 2 seulement ont présenté une diathèse hémorragique sous forme de pétéchies, ecchymoses, rectorragie et hématurie.

Les mêmes auteurs, rapportant au Congrès International de Transfusion Sanguine, tenu à Boston (1956), les résultats de leur étude relative à 50 adultes et 20 nouveau-nés exsanguinotransfusés, ont signalé une thrombopénie chez tous les adultes et chez 19 des nouveau-nés. Par ailleurs 4 nouveau-nés non exsanguinés pour maladie hémolytique, ne présentèrent pas de thrombopénie.

STEFANINI et DAMASHEK (1962) attribuent également un rôle de premier plan à la thrombopénie dans les accidents hémorragiques. D'après leur expérience on la trouve plus fréquemment dans certains types d'interventions et en particulier lorsqu'une grande quantité de sang conservé a été utilisée (voir le tableau n° 6).

Les malades de chirurgie vasculaire, et ceux atteints d'une insuffisance hépatique préalable sont beaucoup plus exposés à cette complication qui survient également dans la majorité des cas graves avec choc où les résultats apparaissent encore plus significatifs. Cette thrombopénie est temporaire mais persiste 3 à 5 jours.

D'autres, tout en admettant que les transfusions massives peuvent être à l'origine de chutes plaquettaires, sont néanmoins beaucoup plus nuancés dans leurs conclusions. C'est ainsi que :

ZUCKER et collaborateurs (1957) observent également une dépression plaquettaire. Cependant dans leur étude concernant 78 malades, ils signalent que si 15 d'entre eux ont saigné, dans 12 cas au moins, le saignement en nappe pendant l'intervention ne pouvait pas être attribué à la transfusion massive, le nombre des plaquettes étant au moins égal à 100.000/mm3.

WURZEL (1959) note également que la thrombopénie est la conséquence la plus fréquente des transfusions massives de sang conservé. Toutefois, le nombre des plaquettes dépassait 250.000/mm3 chez 12 transfusés et atteignait 334.000/mm3 chez un opéré qui avait reçu 11 litres de sang.

LE PROFIL HEMOSTATIQUE DANS LES CAS D'HEMORRAGIES CLINIQUES GRAVES
PAR SUITE DE TRANSFUSIONS MASSIVES

(D'après STEFANINI)

CAS	Sang reçu (pints/36 h.)	Plaquettes par mm3	T.S. en minutes	Rétraction du caillot	ACTIVITE PROTHROMBIQUE		Fibrinogène mg p.100	Fibrinolyse	Antifibrinolysine	Anticoagulant	Etat de choc	Mort
					Plasma	Sérum						
1	7	35.000	11	27 ?	27,5	29	129	0	N ?	0	0	-
16	12	47.000	> 20	25	33,5	37,5	178	+-	N	0	+	+
19	16	16.000	> 20	> 5	30	34	210,8	0	L ?	0	+	-
20	23	105.000	12	> 5	20,5	20,5	167,5	0	N	0	+	+
25	10	79.000	17	5	42	52	130,5	+	?	0	+	+
29	15	39.000	> 20	12	54	50,6	115,7	+-	?	0	+	+
30	29	15.000	> 20	5	29	35	75	+	?	0	+	+

TABLEAU N° 6

Enfin, un dernier groupe lui réserve une place très limitée. C'est ainsi que :

BAUMANN constate une réduction relative du nombre des plaquettes.

MAZURE, dans sa thèse, signale que sur 17 bilans hématologiques, un seul malade présentait un nombre de plaquettes inférieur à 100.000/mm3, et, en aucun cas, il ne fut constaté de saignement anormal.

FORSTER et collaborateurs (1958) parviennent à des conclusions identiques. Ils n'ont pas remarqué une réduction particulièrement importante du nombre des plaquettes, celles-ci se montant encore, au plus bas, à 180.000/mm3.

ANDRE et DREYFUS (1959) affirment ne pas avoir rencontré de thrombopénie après exsanguinotransfusion aussi bien chez l'adulte que chez le nouveau-né. Ils n'ont d'autre part observé qu'un seul cas de chute plaquettaire, négligeable d'ailleurs, après transfusion de 5 à 10 litres de sang pour hémorragie digestive profuse. Mais il faut cependant souligner que les exsanguinotransfusions ont été pratiquées avec du sang frais prélevé dans les minutes qui les ont précédées et sur matériel non mouillable (siliconé).

b) Mécanismes de la thrombopénie

Parmi les facteurs qui interviennent dans la thrombopénie post-transfusionnelle, il faut citer :

- le facteur de dilution
- le facteur thrombopéniant
- le facteur de séquestration.

1) Le facteur de dilution

Il fait intervenir un mécanisme extrêmement simple. Le sang perdu, accompagné de tous ses facteurs de coagulation - y compris les plaquettes

En conclusion, la transfusion la plus valable est celle pratiquée avec du sang frais prélevé sur matériel siliconé.

2) Le facteur thrombopéniant

Il agirait, d'une part, comme facteur antiplaquettaire non spécifique et, d'autre part, comme facteur antiplaquettaire spécifique (anticorps naturels et immuns non liés à des polytransfusions).

- Le facteur antiplaquettaire non spécifique

STEFANINI et CHATTERJEA observent une thrombopénie, après injection de plasma, à un receveur qui n'a pas fait antérieurement l'objet d'une transfusion. Cette baisse plaquettaire est transitoire mais beaucoup plus importante que ne le laisserait prévoir la seule dilution du sang mesurée par les changements de l'hématocrite. Ils ont alors pensé à l'existence d'un facteur thrombopéniant. De multiples faits expérimentaux semblent confirmer cette hypothèse.

Ce facteur apparaîtrait au cours de la conservation et ne serait pas d'ordre immunologique. Il n'est pas affecté par elle à la température de 4° pendant quatre mois et à 56° pendant 30 minutes après héparinisation.

L'autotransfusion, chez le chien, de sang conservé pendant deux semaines, n'abolit pas la chute plaquettaire alors que celle-ci ne se produit pas, après la transfusion de sang frais provenant d'un autre chien (Ingram), mais ce contrairement aux constatations de STEFANINI et CHATTERJEA.

L'effet de conservation paraît donc être distinct de l'effet produit par le donneur de sang d'un autre individu. D'après HARDISTY des anticorps antiplaquettaires non spécifiques interviendraient en plus dans la thrombopénie consécutive à la transfusion.

- Le facteur antiplaquettaire spécifique (anticorps naturels et immuns, non liés à des polytransfusions).

SOULIER (1959) estime que si les groupes plaquettaires paraissent

jouer un rôle en la circonstance, l'intervention d'anticorps naturels ou immuns dans la thrombopénie post-transfusionnelle chez des sujets indemnes de tout accident thrombopénique de ce genre, demeure pour l'instant du domaine de l'hypothèse.

3) Facteur de séquestration

TERUTAKE et collaborateurs ont observé un changement dans la distribution des plaquettes chez des chiens transfusés avec du sang contenant des plaquettes préalablement marquées au phosphore radio-actif. Ils les ont trouvées réparties dans l'organisme de façon inégale, donc moins efficace. Ces plaquettes se trouvaient en effet principalement dans les organes de destruction (poumons, moelle osseuse) mais leur nombre était sensiblement réduit dans le sang veineux périphérique.

Les mêmes auteurs n'ont, par ailleurs, pas constaté d'anomalies mégacaryocytaires immédiatement ou 24 heures après la transfusion massive de sang conservé.

B - Modifications qualitatives et morphologiques des plaquettes

- Les modifications qualitatives des plaquettes étudiées par TERUTAKE (1961) ont été les suivantes :

. baisse du facteur 3 plaquettaire non proportionnelle à celle des thrombocytes alors que KIMURA observe une relation faible mais significative.
. légère augmentation de leur fragilité.
. diminution de 20 à 50 p.100 de leur adhésivité.
. baisse du taux de sérotonine.
. moins bonne rétraction du caillot, non proportionnelle à la diminution du nombre des plaquettes.

- Les altérations morphologiques des plaquettes, étudiées par les mêmes auteurs au microscope électronique, leur ont permis de constater que, dans les conditions normales, elles passent par plusieurs étapes et prennent rarement la forme allongée, alors qu'elles l'épousent après transfusion massive de sang conservé. Ce même phénomène a été observé après incubation de plaquettes normales à 37° pendant 30 minutes dans du plasma conservé.

En définitive,

La transfusion massive provoque, non seulement des modifications quantitatives des plaquettes mais aussi des altérations morphologiques et fonctionnelles de celles qui restent. Leur chute est extrêmement variable dans sa fréquence et son intensité. Elle est fonction de l'anticoagulant, des délais de conservation, du volume transfusé et de la vitesse à laquelle il a été injecté. Viennent également contribuer à cette thrombopénie des facteurs tels que type d'intervention, maladie associée (cirrhose) et choc (STEFANINI et DAMASHEK).

Cependant, d'après SOULIER, cette chute est rarement suffisante à elle seule pour expliquer la tendance hémorragique après transfusion massive. Elle peut toutefois y contribuer.

II - Les modifications plasmatiques

A - Déficit en certains facteurs de coagulation

ZUCKER a été parmi les premiers à attirer plus particulièrement l'attention sur les modifications de certains facteurs de coagulation après transfusion massive de sang conservé.

Ces altérations portent essentiellement sur les facteurs labiles, dans une moindre mesure sur la prothrombine et, très accessoirement, sur le

fibrinogène.

Rappelons que les facteurs V et VIII (proaccélérine et facteur antihémophilique A) sont labiles et que leur concentration baisse au cours de la conservation du sang (voir tableau n° 7). Comme pour les plaquettes, cette chute est fonction de l'anticoagulant choisi, des délais et de la température de conservation.

La plupart des auteurs ont constaté qu'en solution ACD et à la température de 4°, le facteur V diminue beaucoup après 2 ou 3 jours.

Pour ce qui est du facteur VIII sa chute est un peu plus lente (REVOL).

Mais ces modifications sont surtout sensibles dans les préparations héparinisées. En effet, six heures après la collecte du sang et à la température de la pièce, les concentrations des facteurs V et VIII tombent à 60 p.100 de la normale (REVOL).

Le remplacement massif du volume sanguin d'un patient avec du sang conservé est donc vraisemblablement responsable du déficit de ces facteurs (BELL, 1953 ; SCOTT et CROSBY, 1954).

C'est essentiellement à la modification du facteur V que CROSBY attribue la réduction du temps de Quick lequel explore le complexe prothrombinique (facteurs II, V, VII et X). A remarquer que cette chute est encore plus sensible chez les sujets ayant subi une lobectomie hépatique ou atteinte d'insuffisance hépatique, ce qui s'explique par le fait que ce facteur est synthétisé par le foie.

En ce qui concerne la prothrombine, facteur stable, les modifications sont, dans l'ensemble, peu importantes. Notons toutefois que BAUMANN

trouve des taux inférieurs à 50 p. 100 dans un tiers des cas. FORSTER et collaborateurs font part de résultats sensiblement pareils.

Pour ce qui est du fibrinogène, ses altérations sont discrètes (GOLUB, 1958 - KIMURA, 1962).

Les chiffres les plus bas signalés par FORSTER et collaborateurs étaient de 160 mg p.100, après des transfusions de 3 litres de sang ; le lendemain, le fibrinogène s'élevait toujours au-dessus de 3 g. par litre.

ZUCKER a cependant observé des concentrations inférieures à 100 mg. p.100, dans trois cas sur 78 dont 15 avaient saigné. Il faut signaler toutefois que dans ces trois cas d'hypofibrinémie plus marquée, les malades avaient une activité fibrinolytique et que deux d'entre eux avaient subi une lobectomie hépatique.

D'autres auteurs, en l'absence d'une activité fibrinolytique, attribuent les hypofibrinémies très significatives à la coagulation intravasculaire (fibrinolyse ou protéolyse et coagulation intravasculaire faisant partie du syndrome de défibrination).

B - Défibrination

a) Protéolyse

Certains auteurs pensent que l'activité fibrinolytique, après transfusions massives, est très fréquente (ZUCKER, CLIFFTON). D'autres, au contraire, estiment qu'elle serait rarement responsable des diathèses hémorragiques (GOLLUB, GERMAIN, BAUMANN, FORSTER, LARCAN) et la plupart d'entre eux jugent très discutable le rôle de la transfusion massive dans

l'éclosion du syndrome de la fibrinolyse aiguë. Ils mettent plutôt en cause des facteurs tels que hypoxie, types d'intervention (chirurgie thoracique, hépato-biliaire, etc...), état général du malade (insuffisance hépatique) et choc. Ainsi KASSAI, 1962, constate une activité fibrinolytique plus particulièrement significative lorsqu'un état de choc est associé à la transfusion massive. Certains malades présentaient une activité protéolytique après une transfusion inférieure à un litre, mais ils avaient subi des interventions majeures et fait, au cours de l'opération, un collapsus.

Ces constatations cliniques ont d'ailleurs été confirmées par les études expérimentales effectuées par KASSAI sur des chiens. Il a observé une fibrinolyse dans 5 cas sur 7 après choc hémorragique expérimental.

Par contre, après hypoxie et surtout après transfusion massive seule, les résultats étaient beaucoup moins significatifs. Dans le cas de l'hypoxie, trois chiens sur sept avaient une activité fibrinolytique, et, après transfusion massive, seulement deux sur vingt-deux.

b) Coagulation intravasculaire disséminée

Quelques très rares auteurs mentionnent cette éventualité. Notamment KREVANS (1956) qui rapporte le cas d'un malade ayant présenté, après transfusion massive de sang conservé, une hypofibrinémie à 91 mg p.cent, associée à une hypoprothrombinémie à 50 p. cent et à une thrombopénie (47.000 plaquettes par mm3). C'est à ce propos qu'il évoque la possibilité d'irruption, dans le courant sanguin, d'une substance thromboplastique qui serait à l'origine de la défibrination intravasculaire.

c) Intoxication citratée

Le citrate de sodium n'est pas toxique en soi. Il n'intervient que dans la mesure où il se lie à l'ion calcium par une réaction de substi-

tution et réalise une hypocalcémie avec baisse de la fraction ionisée qui est indispensable à la coagulation.

Les accidents hémorragiques imputables à ce mécanisme sont extrêment rares. Ils ont d'ailleurs pratiquement disparu depuis que l'association du gluconate de calcium aux transfusions est devenue routinière. Ajoutons d'ailleurs à ce propos que cette thérapeutique vise plus à prévenir les accidents cardiaques que les accidents hémorragiques.

Seul SOULIER rapporte 4 cas d'incoagulabilité sanguine par manque de calcium, mais en la circonstance, il s'agissait de cas graves. En effet, ces accidents se produisent plus particulièrement si la vitesse d'injection est très grande et surtout s'il se produit un collapsus qui entrave les facultés d'épuration du citrate au niveau du foie et la libération du calcium à partir du squelette.

III - Les modifications vasculaires

Jusqu'à ces dernières années, le facteur vasculaire a été à peine mentionné dans la littérature, comme pouvant jouer un rôle dans les diathèses hémorragiques post-transfusionnelles.

Actuellement, on pense que les altérations vasculaires joueraient un rôle important (SAITO) et que le mécanisme de ces diathèses hémorragiques se rapporterait à deux causes principales : le facteur volémique, mais surtout la diminution de la résistance capillaire. Le facteur volémique interviendrait en provoquant une hyperpression sur le système vasculaire périphérique. A ce propos KIMURA constate une augmentation de la fragilité capillaire chez 8 malades sur 14. TERUTAKE et collaborateurs ont noté de

leur côté, après avoir procédé à la mesure de la résistance capillaire au niveau des vaisseaux mésentériques au cours de transfusionsmassives, que dans la plupart des cas, celle-ci baissait proportionnellement à la quantité de sang reçu. Mais cette chute était en général peu importante. D'après les mêmes auteurs, le choc, l'anoxie auraient peu d'influence sur les perturbations vasculaires.

Signalons toutefois que, dans certains cas de choc hémorragique grave, il est classique d'observer de profondes altérations au niveau des vaisseaux intestinaux. La fragilité capillaire augmente, le sang fait irruption dans la lumière intestinale et donne naissance à une véritable diarrhée sanglante. On sait d'autre part que l'anoxie provoque des troubles de la perméabilité et de la résistance capillaire, favorisant ainsi les hémorragies.

En conclusion,

Les altérations plasmatiques des facteurs de coagulation, comme celles des plaquettes, à elles seules, suffisent rarement pour provoquer une diathèse hémorragique. En effet, au cours des hémopathies, des thrombopénies encore plus basses, sont compatibles avec une hémostase normale. Et, en chirurgie de l'hémophile, un taux de 30 p. cent est suffisant, pour réaliser une hémostase correcte.

CHAPITRE V

CONDUITE A TENIR DEVANT UN SAIGNEMENT ANORMAL AU COURS D'UNE INTERVENTION CHIRURGICALE AYANT NECESSITE DES TRANSFUSIONS MASSIVES DE SANG CONSERVE

Bien qu'il soit difficile d'attribuer à la seule transfusion massive le rôle déterminant, dans des diathèses hémorragiques, compte tenu du contexte chirurgical : type d'intervention, anesthésie-réanimation (voir tableau n° 8), dans certains cas, cette transfusion massive semble pouvoir jouer un rôle, sinon déterminant, du moins favorisant. Le saignement anormal apparaîtrait alors comme une forme clinique du syndrome hémorragique constitué au cours de l'intervention ou après.

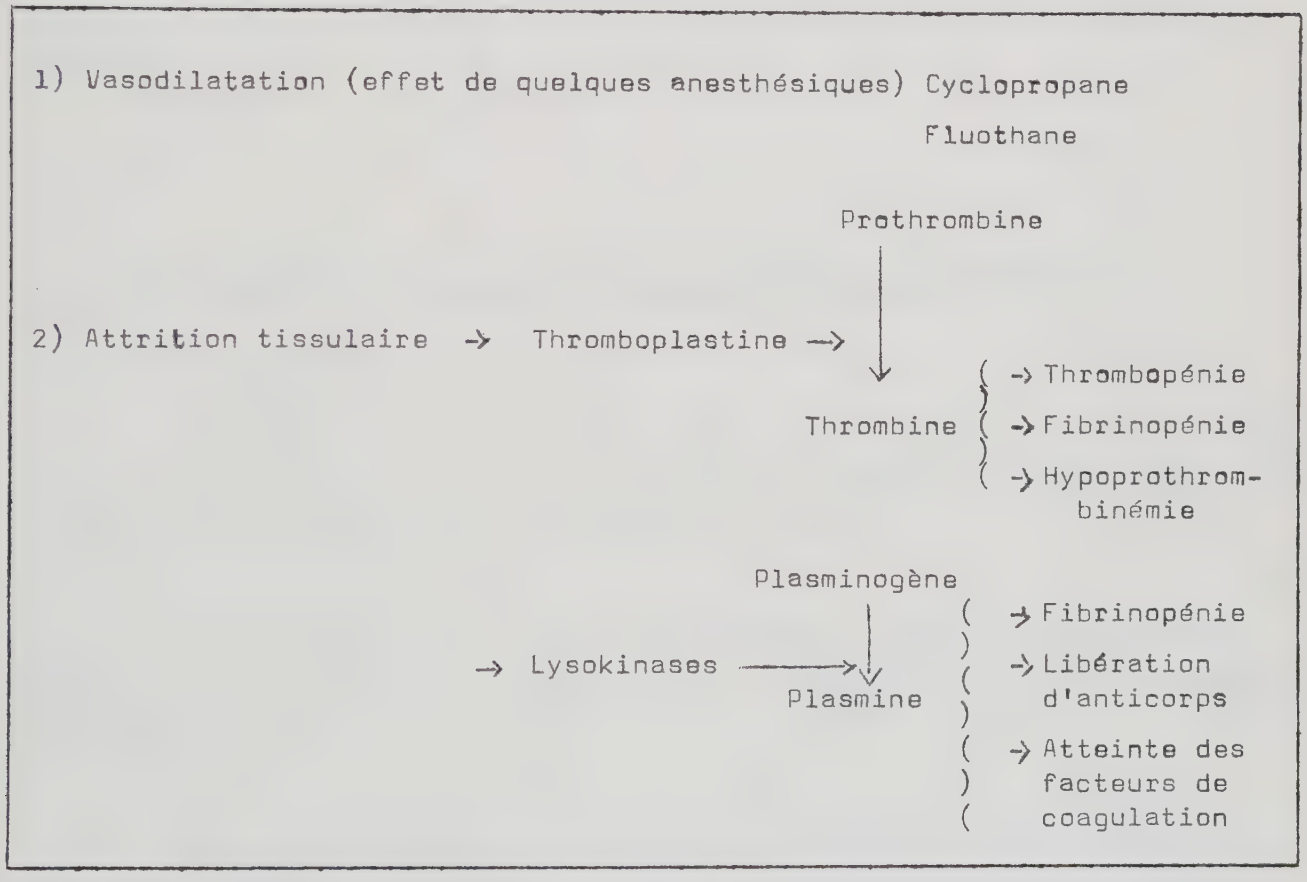
Ainsi, l'aspect clinique, les tests biologiques, la thérapeutique et la prophylaxie se confondent avec ceux observés au cours des saignements anormaux provoqués par l'acte chirurgical mais dans le contexte particulier de la transfusion massive.

I - Aspect clinique

Pendant l'opération, il s'agit habituellement d'hémorragies diffuses particulièrement franches au niveau des tranches de section, plus rarement d'hémorragies multiples (digestives, rénales). Elles sont peu graves, mais dans certaines conditions, peuvent devenir incoercibles, et même provoquer la mort.

Tableau n° 8

Quelques hypothèses sur le mécanisme des accidents hémorragiques en chirurgie (STEFANINI)



En période post-opératoire, leur aspect est plus varié : le malade peut continuer à saigner au niveau de la plaie, des sutures, des drains ou présenter des hémorragies des muqueuses s'extériorisant par des hématémèses, du méléna, des gingivorragies ou des hématuries. On peut voir aussi des pétéchies, du purpura et des ecchymoses. Ce fut le cas d'un de nos malades qui présenta un purpura généralisé et refit un méléna très abondant.

En présence de tels accidents, le rôle du réanimateur est d'éliminer cliniquement les causes faciles de ces hémorragies et de rechercher les autres par des tests biologiques simples et rapides.

II - Diagnostic étiologique et tests biologiques d'hémostase

- Diagnostic étiologique

Devant tout accident hémorragique anormal survenu en cours d'opération et de transfusion, la première chose à laquelle on devra penser est l'incompatibilité sanguine (voir tableau n° 9).

Si les signes subjectifs sont absents du fait d'une anesthésie générale, seules la chute tensionnelle et l'hémolyse permettront d'établir le diagnostic.

Ces accidents seront, en principe, évités chez les malades non transfusés antérieurement, par une stricte observation des consignes de transfusion.

Certaines agents anesthésiques, tels l'halothane et le cyclopropane peuvent exagérer le saignement au niveau de la plaie opératoire par

un phénomène de vasodilatation périphérique (voir tableau n° 9).

L'hypercapnie, par le même mécanisme, associé en plus à une hypertension, provoque un suintement hémorragique chez le malade qui présente par ailleurs un visage vultueux et couvert de sueur.

Quant aux autres causes susceptibles de provoquer une diathèse hémorragique, seuls les tests biologiques pourront fournir les indications nécessaires.

- Tests biologiques

Avant d'entreprendre le traitement d'un saignement anormal, il convient de pratiquer, dans le plus bref délai, des tests simples d'hémostase afin d'éliminer les grandes causes d'hémorragies par défibrination (fibrinolyse, coagulation intravasculaire) lesquelles seront traitées immédiatement.

La première chose à entreprendre et qui, à elle seule, peut très rapidement renseigner sur la coagulabilité du sang du malade est de rechercher :

- le temps de coagulation en tubes rincés au sérum physiologique :
  - . un premier tube ne contient rien
  - . un deuxième tube une goutte ou deux de thrombase.

1 - Si le temps de coagulation se fait dans un délai normal, dans le premier tube et que le caillot est solide, l'hypofibrinémie grave est écartée. Cependant, il faut surveiller l'aspect du caillot, sa rétraction et son émiettement éventuel.

Tableau n° 9

Les causes du syndrome hémorragique chirurgical

Cause vasculaire accidentelle

↓

Syndrome hémorragique chirurgical

(Anomalies préexistantes de l'hémostase

↑

Anomalies de l'hémostase constituées au cours de l'intervention

- défibrination (fibrinolyse - CIV)*
- hypocoagulabilité (CEC) **
- transfusions :
  1 - de sang incompatible
  2 - de sang conservé compatible
  3 - Anesthésie
    . halothane)
    . cyclopropane (vasodilatation
    . hypercapnie)

A - Diathèses hémorragiques congénitales (en dehors de l'hémophilie majeure A et B).

1° Formes atténuées de l'hémophilie

2° Certains syndromes apparentés à l'hémophilie :
- hémophilie C (déficit en PTA)

3° Très exceptionnellement d'autres maladies constitutionnelles ;

- déficit congénital du complexe prothrombinique :
  . en proconvertine (parahémophilie d'Owren)
  . en facteur X, en facteur V (le moins rare)
  . en prothrombine vraie (exceptionnel)
- maladie des plaquettes :
  . thrombasthénie de Glanzmann
  . dystrophie thrombocytaire de J.Bernard et de J.P.Soulier.
  . thrombopathie de Willbrand-Jurgens.
- maladie de Willbrand
- angiopathies

B - Les anomalies acquises :
- cirrhose du foie
- hémopathies (leucémie - polyglobulie)
- dysprotéinémie
- affections néoplasiques (cancer métastatique de la prostate)
- troubles vasculaires
- traitements anticoagulants (antivitamine K).

* CIV = coagulation intravasculaire
** CEC = circulation extracorporelle

2 - Si le temps de coagulation est allongé, et dans l'éventualité extrême, infini, et que l'addition de thrombase dans le second tube ne modifie pas l'aspect du caillot, il faudra alors recourir, dans une deuxième phase, à une série de tests plus spécifiques en vue de déterminer :

- le temps de thrombine
- le dosage du fibrinogène, et
- la recherche de l'activité fibrinolytique afin de vérifier l'hypothèse d'une hypogibrinémie (fibrinolyse - coagulation intravasculaire)
- la numération plaquettaire
- le temps de Quick afin de recueillir des renseignements globaux sur le complexe prothrombinique.
- le temps de saignement et le lacet souvent difficile à pratiquer en salle d'opération.

Le traitement d'urgence que nécessitent ces accidents hémorragiques conduit souvent l'équipe chirurgicale à administrer successivement les différentes médications antihémostatiques. Mais ces errements risquent de rendre difficile, voire impossible momentanément, l'interprétation des tests biologiques d'hémostase.

Il importe, en outre, de rappeler que toute prise de sang destinée aux tests biologiques doit se faire à distance de la veine perfusée et, de préférence, dans une région différente : veine du bras opposé ou veine jugulaire.

III - Thérapeutique

Une fois les prélèvements de sang pratiqués, il convient d'entreprendre aussitôt le traitement qu'on ajustera par la suite d'après les

examens biologiques.

La gravité des hémorragies observées au cours d'une intervention avec transfusion massive étant variable et relevant, de modifications multiples des facteurs de coagulation, il apparaît souhaitable d'utiliser une thérapeutique qui agira sur les plaquettes, les facteurs plasmatiques, la fibrinolyse et les altérations vasculaires.

A - Thérapeutiques substitutives
agissant sur les déficits plaquettaires et plasmatiques.

a) Transfusion de sang frais

Si le malade continue à saigner en dépit des transfusions massives de sang conservé, il faut rétablir la volémie avec du sang frais qui jouera un double rôle de remplacement et d'hémostase.

En effet, le sang frais, prélevé sur du matériel siliconé et administré après transfusion massive de sang conservé, augmente le nombre des plaquettes, leur adhésivité, le facteur 3, et la rétraction du caillot (TERUTAKE). D'autre part, cette transfusion a un effet bénéfique sur les facteurs de coagulation. Elle améliore la thromboplastinoformation et l'activité prothrombinique par l'apport de facteurs labiles (V et VIII). Ces effets cependant sont peu marqués d'après TERUTAKE, qui propose d'administrer alternativement du sang frais puis du sang conservé, à raison, dans le premier cas, de 10 ml/kg de poids et, dans le second cas, de 30 ml/kg.

b) Transfusion de plaquettes

Cette transfusion améliore la thromboplastinoformation et s'avère efficace sur les facteurs vasculaires. Il est difficile d'y recourir en

urgence étant donnés les problèmes que pose son approvisionnement.

c) Perfusion de plasma

Elle apporte le fibrinogène et les facteurs plasmatiques mais peut provoquer certains incidents chez le malade : réaction pyrogène, ou être à l'origine de l'hépatite virale plus fréquemment que la transfusion.

d) Perfusion de fibrinogène

Elle s'impose chaque fois que le taux de fibrinogène chez le malade est inférieur à 1,5 g. par litre. Cette perfusion doit être faite très lentement pour éviter un choc éventuel, le fibrinogène étant parfois mal supporté.

e) P.P.S.B.

La fraction P.P.S.B. contient la prothrombine, la proconvertine, le facteur Stuart et le facteur antihémophilique B. Dix ml. représentent l'équivalent de 200 ml. de plasma. Son emploi est indiqué si le complexe prothrombinique est inférieur à 40 p.100. L'injection sera renouvelée en cours de perfusion à raison de 0,5 ml/kg de poids, étant donnée la très brève durée de vie de ces facteurs.

Rappelons que le facteur antihémophilique B, facteur stable, est rarement nécessaire après transfusion massive de sang conservé.

f) Perfusion intraveineuse d'hydrocortisone,
d'A.C.T.H. et de D.O.C.A.

- Hydrocortisone

Les opinions sont divergentes quant à son efficacité. En réalité, celle-ci est très variable selon la quantité et la méthode employée (TERUTAKE).

Administrée en goutte à goutte continu pendant la transfusion du sang conservé, elle est plus efficace que lorsque la même quantité est injectée d'emblée pendant la première moitié, la deuxième moitié ou à la fin de la transfusion (TERUTAKE).

L'administration d'hydrocortisone, en goutte à goutte continu, pendant une transfusion massive de sang conservé - à raison de 10 mg/kg - peut réduire considérablement, selon le même auteur, la baisse des plaquettes, des facteurs de coagulation et améliorer la résistance capillaire.

Ce procédé réduit l'hémorragie et diminue ainsi la quantité de sang à transfuser.

- A.C.T.H. - D.O.C.A.

L'administration de 1 u/kg d'A.C.T.H. ou de 5 ml de D.O.C.A./kg avant la transfusion réduirait la baisse plaquettaire, mais a peu d'effet sur l'activité prothrombinique ou les facteurs vasculaires (TERUTAKE).

B - Thérapeutique antifibrinolytique

Elle utilise l'acide epsilon aminocaproïque ou l'inhibiteur de Kunitz. Habituellement l'acide epsilon aminocaproïque est administré par voie intraveineuse à la dose de 3 à 4 gr. chez l'adulte, et l'inhibiteur de Kunitz à raison de 3 à 6 millions d'unités en injection intraveineuse. La durée d'action est de 1 à 4 heures pour ces deux agents thérapeutiques.

C - Action sur les facteurs vasculaires

- Quelques hémostatiques à action vasculaire favorisant l'hémostase

en cas de troubles pariétaux.

- Adrénochrome

L'adrénochrome est efficace lorsque l'hémorragie se produit par suite d'une diminution de la résistance capillaire. Il s'avère utile dans les cas d'un temps de saignement prolongé de plus de 10 minutes au cours d'une intervention. L'adrénochrome raccourcit le temps de saignement mais n'exerce aucune action sympathicomimétique. L'action essentielle s'exerce au niveau de la paroi des capillaires.

- Dicynone

Elle intervient dans l'hémostase en renforçant la résistance capillaire. Elle jouerait également un rôle d'accélérateur des processus normaux de la coagulation (thromboplastinoformation). Employée à titre préventif en perfusion continue pendant la transfusion massive, elle diminue les pertes sanguines et à ce titre le nombre des flacons à perfuser.

IV - Prophylaxie

Chaque fois qu'une chirurgie majeure nécessitera une transfusion massive, on procédera à un interrogatoire détaillé du malade (antécédents hémorragiques et médication anticoagulante en cours). Cet interrogatoire orientera les tests biologiques d'hémostase à effectuer afin de déceler les déficits en facteurs de coagulation (voir tableau n° 9 : anomalies préexistantes de l'hémostase) et d'entreprendre une thérapeutique préopératoire préventive adaptée à son cas.

Il est intéressant de noter que les tests classiques des temps de saignement et de coagulation, utiles à première vue, donnent souvent une fausse sécurité. Un temps de coagulation normal peut être compatible avec

une coagulation anormale. L'exemple le plus caractéristique est celui de l'hémophilie atténuée. Ces deux tests sont également normaux chez les malades traités par les antivitamines K. Dans ces conditions seul un bilan d'hémostase complet pourra déceler une anomalie éventuelle et sera tout particulièrement utile comme élément de comparaison en cas d'accident hémorragique.

Notons que l'indication de la vitamine K I (20 à 50 mg par voie intraveineuse) se limite au déficit en facteurs du complexe prothrombinique non lié à une insuffisance hépatique. Son efficacité n'est pas immédiate, elle demande 3 à 4 heures pour se manifester. Par contre, si le déficit du complexe prothrombinique est lié à une insuffisance hépatique, il sera corrigé immédiatement par la fraction P.P.S.B.

Les états préfibrinolytiques seront traités par l'acide epsilon aminocaproïque.

Pendant l'intervention, toutes les pertes sanguines seront exactement compensées au fur et à mesure des pertes. En effet, un collapsus prolongé pourrait être à l'origine d'un saignement anormal que la transfusion massive de sang conservé viendrait encore augmenter. Il est en outre souhaitable, chaque fois que possible, en chirurgie réglée, de faire alterner le sang conservé avec du sang frais. Cette technique est difficilement réalisable dans les cas d'urgence alors que les diathèses hémorragiques transfusionnelles sont le plus à redouter. Pour prévenir de tels accidents, il est recommandé de faire au malade, après la transfusion massive de sang conservé, et ce dans les délais les plus rapprochés, une transfusion de sang frais.

Les autres médications, corticoïdes et hémostatiques vasculaires, interviendraient dans la mesure où ils pourraient diminuer le saignement, et ainsi la quantité de sang à transfuser.

Rappelons enfin que l'administration de un gramme de gluconate de calcium après transfusion d'un litre de sang est un geste routinier.

CONCLUSION

Les interventions les plus sanglantes conduisent inévitablement aux transfusions massives. Mais, dans certains cas, un cercle vicieux est à redouter. La transfusion massive peut, en effet, aggraver une tendance hémorragique qui devient incoercible, et provoquer la mort par diathèse hémorragique généralisée.

Le seuil de tolérance à partir duquel ces accidents apparaîtraient se situerait à 5 litres. Au-dessous de ce volume, ils sont très rares. Pour HOWLAND, ce seuil serait atteint à 6 litres et, pour les chirurgiens américains en Corée, à 10 litres.

Exception faite des statistiques de KREVANS, JACKSON et STEFANINI, le risque hémorragique est, dans l'ensemble très minime.

En effet, sur une très large série d'opérés ayant fait l'objet d'une transfusion massive, TERUTAKE et collaborateurs signalent seulement 0,7 p.100 d'accidents hémorragiques.

Notre étude a porté sur 10 malades ayant subi des transfusions massives et bénéficié d'une exploration de l'hémostase.

Sur ces dix cas pris au hasard, parmi les malades polytraumatisés, un seul a fait une complication hémorragique franche (purpura généralisé, recrudescence du méléna, hématome de la paroi abdominale) et quatre ont

présenté, au cours des interventions, des saignements en nappe transitoires et sans gravité.

En ce qui concerne la pathogénie de ces accidents, nos constatations relatives aux perturbations des facteurs de l'hémostase, coïncident sensiblement avec celles mentionnées dans la littérature : diminution du nombre des plaquettes, fréquente mais d'intensité variable ; déficit en facteurs labiles V et VIII ; hypofibrinémie et parfois, des modifications du fibrinogène. Nous n'avons observé aucun cas d'activité fibrinolytique anormale.

Cependant, ces altérations plaquettaires, à elles seules, ainsi que celle des facteurs plasmatiques de la coagulation, ne paraissent pas directement responsables du déclenchement d'une diathèse hémorragique. En revanche, l'existence d'un choc hypovolémique joue un rôle beaucoup plus important dans le déterminisme de ces accidents.

S'il est difficile d'attribuer à la seule transfusion massive de sang conservé le rôle prépondérant dans le déclenchement des diathèses hémorragiques, il semble que cette transfusion puisse, dans certains cas, jouer un rôle favorisant. Ce rôle serait secondaire et associé à celui des modifications préexistantes des facteurs de l'hémostase ainsi qu'à celles provoquées par l'acte chirurgical (type d'intervention, anesthésie, réanimation, choc).

Les transfusions massives peuvent, tout au plus, dans ces circonstances particulières, entretenir ou exacerber la diathèse hémorragique. Mais il importe de souligner que le traitement du choc doit devancer celui des altérations des facteurs de coagulation.

Un apport de sang frais, si cela est possible, pourra rétablir

l'équilibre hémodynamique et hémostatique, et une thérapeutique spécifique complètera ensuite les déficits en fonction des tests d'hémostase.

Ces rares accidents hémorragiques pourront être prévenus, en chirurgie majeure et réglée, par la correction, avant l'opération, des déficits en facteurs de coagulation et, en cours d'intervention, par le remplacement d'une partie du sang conservé par de sang frais.

Bien des points restent encore mal élucidés. Mais la confrontation des examens cliniques, biologiques et expérimentaux, permettra sans doute de mieux connaître ces accidents hémorragiques et d'interpréter :

1) le comportement différent des sujets présentant les mêmes troubles des facteurs de coagulation,
2) Les diathèses hémorragiques post-transfusionnelles sans aucun trouble de l'hémostase.

Nous pensons, enfin, qu'un rôle important revient peut-être au facteur vasculaire qui n'a pas fait l'objet d'une exploration plus poussée lors de tels accidents.

VU
STRASBOURG, le 8 mai 1968

LE PRESIDENT DE THESE
Signé : A.JUNG

VU ET APPROUVE
STRASBOURG, le 9 mai 1968

LE DOYEN DE LA FACULTE DE MEDECINE
Signé : J.CLAVERT.

BIBLIOGRAPHIE

1) ALLEN, CLARCK, THORTON, ADMAS : The transfusion of massive volumes of citrated whole blood and plasma in man.
Clinical evidence of its savety.
Surgery, mai 1944, p. 824, 31.

2) ANDRE R., DREYFUS B. : Accidents hémorragiques liés aux transfusions massives.Correspondance
Presse Médicale, 41, p. 1568, 1959.

3) BAUMANN J. : Les transfusions massives en chirurgie. Risque des grandes transfusions.
Acta de l'Institut d'Anesthésiologie, VI, p. 137-51, 1957.

4) BAUMANN J. : Les transfusions massives.
Presse Médicale, 67 (25), p. 1037-8, mai 1959.

5) BOULANGE, POLONOWSKI J., TAYEAU F., MANDEL P. et BISERTE G. : Facteurs de la coagulation. Etude de l'hémostase.
Biochimie Médicale, 6° éd., fascicule III, p. 791-814, 1963.

6) BUNKER J.P., STETSON J.B., COE R.C., GRILLO H.C. and MURPHY A.J. : Critic acid intoxication.
J.A.M.A., 157, 16, p. 1361-7, 1955.

7) BUNKER J.P. : Critic acid intoxication.
VI° Congrès international des Sociétés de transfusion sanguine.
Acta Haematologica (suppl. of), n° 7, p. 69-76, 1959, Basel.

8) CAZAL P. : La masse sanguine et sa pathologie. Troubles de la volémie et choc.
Masson Ed. Paris, 1955.

9) CLIFTON E.E., GROSSI C. and SIEGEL M. : Hemorrhage during and after operation secondary to changes in the clotting mechanism : physiology and methods of control.
Surgery, 1956, 40, n° 1, p. 3573.

10) COOKSON B.A., COSTAS, DURIEUX J., BAILEY C.P. : The toxic effects of citrated blood and the search for a suitable substitute for use in cardiac surgery.
Ann. of Surg., 1954, 139, p. 430-8.

11) CROSBY W.H. and HOWARD : The hematologic response to wounding and to resuscitation accomplished by large transfusions of stored blood. A study of battle casualties in Korea.
Blood, 1954, IX, p. 103-16.

12) CROSBY W.H. and AKEROYD J.H. : Some immune hematologic results of large transfusions of groupe O blood in recipients of other blood groop. A study of battle casualties in Korea.
Blood, 1954, IX, p. 103-16.

13) CROSBY W.H. : The partial pasking of anemia by contracted volume.
U.S.A. Forces Medical Journal, 1958, 9 (10), p. 1456-61.

14) CROSBY W.H. : The use of massive transfusion of stored blood in battle casualties.
VI° Congrès international des Sociétés de transfusion sanguine, Paris, 1955, p. 637.

15) DELVOYE P. et MEYER J. : Les possibilités quantitatives transfusionnelles.
Transfusion, 1959, tome II, 1, p. 5-12.

16) FORSTER E., MOLE L., MEYER R. et SCHNOEBELEN R. : Etude de 24 transfusions massives.
Rapport de J.BAUMANN, Mém. Acad. Chir., 1958, 84, p. 865-70.

17) GENTIL Cl. : Physiologie de l'hémostase.
Gaz. Méd. France, 25 oct. 1967, T.74, p. 4747.

18) GOLLUB S., WINCHELL H.S., EHRLICH E. et ULIN A. : Trombocytopenia in massive transfusions. Mechanism of production and evaluation of rôle in producing abnormal bleeding.
Surgery, 1959, 45 (3), p. 366-70.

19) GOLLUB S., ULIN A., WINCHELL H.S., ERLICH E., WEISS W. : Hemorrhagic diathesis associated with massive transfusion.
Surgery, 1959, 45 (2), p.204-22.

20) HARDISTY and INGRAM G.I.C. : Bleeding complications of blood transfusion.
Bleeding disorders - Investigation and management, 1965, ch. 4, p.144.

21) HOWLAND W.S., SCHWEIZER O., BOYAN C.P. and DOTTO A.C. : Physiologic alterations with massive blood replacement.
S.G.O., 1955, 101, p. 478-82.

22) HOWLAND W.S., BELLEVILLE J.W. and coll. : Massive blood replacement. Failure to demonstrate citrate intoxication.
S.G.O., Nov. 1957, 105 (5), p. 529-40.

23) HOWLAND W.S. : Cardiovascular and clotting disturbances during massive blood replacement.
Anesthésiology, mars-avril 1958, 19 (2), p. 140-52.

24) G.I.C. INGRAM : The bleeding complications of blood transfusions.
Editorial review, vol. 5, janv.-févr. 1965, n° 1.

25) INNOCENZY A. : Sur 3 cas de diathèses hémorragiques consécutives aux transfusions massives.
Minerva Anest., fév. 1957, 23 (2).

26) KARL E., KARLSON : Coagulation studies on bleeding surgical patients.
Surgery, nov. 1961, p. 798-810.

27) KASSAI M. : Bleeding tendancy associated with massive blood transfusion.
Tohoku J. Exp. Med., 1962, 77-3, p. 205-212.

28) KERN E.R. : colloque avec la participation de MM. GUILMET, LASSENER, MOULINIER, PICARD, RADIGUET et SAMAMA.
La transfusion sanguine massive.
Cah. d'anesthés., T.15, n° 1, janv.-fév. 1967, p. 5-46.

29) KIMURA : Studies on the mecanism of hemorrhagic diathesis after the massive blood transfusion.
Acta haemat., Jap., 1962, 25, 6, p. 831-39 (résumé anglais p. 831).

30) KREVANS J.R. and JACKSON D.P. : Haemorrhagic disorder following massive whole blood transfusions.
J.A.M.A., sept. 1955, 159, n° 3, p. 171-177.

31) KREVANS J.R., JACKSON D.P. : Survival of platelets following massive whole blood transfusions.
Acta Haemat., 1959, suupl.7, p. 77.

32) MALLET G., CANAVAL P., BAILLY E., Mme DUFRESNE D. et CANAYER : Documents experimentaux sur les répercussions electrolytiques des transfusions de sang citraté.
Lyon Chirurg., nov. 1957, 53 (6), p. 823-36.

33) MAYER G., GEX M. et MAYER S. : Syndrome hémorragique post-transfusionnel
Lib. Maloine, (Transfusion sanguine), 1958, p. 203-4.

34) MAZURE M. : Les transfusions massives en chirurgie pleuro-pulmonaire.
Thèse Paris, 1958, n° 313, 161 p.

35) MONOD R., MASSE L., GERMAIN A. : La transfusion sanguine - Rapport
présenté au 59° Congrès franç. de Chirurgie, Paris, 1957.

36) RABY C. : Physiologie de l'hémostase. Les modifications du sang conservé.
Biologie des hémorragies et des thromboses.
Masson et Cie, 1966, p. 11-53 et p. 340-342.

37) RIPOL P. : Les transfusions massives en chirurgie de guerre. Thèse.

38) ROBIN B. et COSSA : L'utilisation en chirurgie générale, à titre prophylactique, d'un nouvel hémostatique, d'un nouvel hémostatique de synthèse, la dicynone.
Gaz. Méd. France, n° 18, 25 sept. 1965.

39) SAMAMA M. et PROST R.J. : Le diagnostic actuel des maladies hémorragiques.
Rev. du Prat., T.XVI, n° 12bis, 25 avril 1966, p. 1621-69.

40) SCOTT R. and CROSBY W.H. : Changes in the coagulation. Mecanism following wunding and resuscitation with stored blood. A study of battle casualties in Korea.
Blood, 1954, 9, 6, p. 609-21.

41) SOULIER J.P. : Hémorragie succédant à la transfusion.
Cah. d'Anesthésiol., 1954, 2, 5.

42) SOULIER J.P. : Accidents hémorragiques liés aux transfusions massives.
Presse Médicale, juin 1959, 32, p. 1317-20.

43) SOULIER J.P. : Les modifications de calcium ionisé dans les transfusions massives et la circulation extracorporéale utilisant du sang citraté.
Acta Haemat., 1959, suppl. 10, p. 19-24.
Rev. d'hématol., oct.-nov., 1958, 13 (4), p. 437-44.

44) SOULIER J.P., CROSNIER J. : Nouvelle méthode de dosage du calcium ionisé utilisant un système coagulant.
Rev. Franç. d'Et. Clin. Biol., 1958, 3, p. 157-8.
Presse Méd., 1958, 66, n° 28, p. 617-19, n° 37, p. 825-7.

45) SOULIER J.P. : Transfusions massives.
Progrès Méd., 89, mars 1961, p. 99-103.

46) STEFANINI M., MEDNICOFF J.B., SALOMON L., CAMPBELL E.W. : Thrombocytopenia of replacement transfusion. A cause of surgical bleeding.
Clin. Res. Proc., Avril 1954, 2, p. 61.

47) STEFANINI M. : Haemorrhagic tendancy following massive transfusion at surgery.
VI° Congrès International de Transfusion.
Acta Haemolog., 1959, suppl. 7, p. 78.

48) STEFANINI M. : Studies on the hemastetic breakdown during massive replacement transfusions.
Am. J. Medic. Sci., 244, sept. 1968, p. 298-305.

49) STREIFF F., LARCAN A., PETER A. (Nancy) : Syndrom de coagulation intravasculaire disséminée.
Presse Médicale, 75, n° 38, 23 sept. 1967, p. 1885-88.

50) TERUTAKE, SUNADA : Hemorrhagic tendancy after massive transfusion of preserved blood.
Surgery, sept. 61, vol. 50, n° 3, p. 437-46.

51) VALLENT M.K. : Influence des narcotiques sur la coagulation et sur le taux d'héparine dans le sang.
XIII° Congrès d'anesthés., Bordeaux, 31 mai 1963.

52) VITOZ P., DRUAZ R., DENHAUT G., REVOL L. (Lyon) : Retentissement des modifications chimiques du sang conservé dans les transfusions massives.
VI° Congrès de transfusion Sanguine, Montpellier 1964,
Transfusion (Paris), 1965, 8 - 1, p. 189-96.

53) YVER J. : Surveillance biologique de la coagulation et de la fibrinolyse dans la chirurgie cardiaque avec circulation extra-corporelle et hypothermie profonde.
Thèse, Paris, 1962.

54) ZUCKER M.B., SIEGEL M., CLIFFTON E.E., BELLEVILLE J.W., HOWLAND W.S., GROSSI C.E. : Generalised excessive oozing in patients undergoing major surgery and receiving multiple blood transfusions.
J. of Labo. and clinic. Med., Déc. 1957, 50 (6), p. 849-61.

PLAN DE LA THESE

	Pages
Introduction	1
Définition de la transfusion massive	3
Chapitre I : Rappel de la physiologie de l'hémostase et de la fibrinolyse	5
Chapitre II : Observations personnelles de malades	17
Chapitre III : Place des diathèses hémorragiques dans les diverses statistiques de transfusion massive de sang conservé	52
Chapitre IV : Pathogénie des accidents hémorragiques observés au cours des transfusions massives de sang conservé	57
Chapitre V : Conduite à tenir devant un saignement anormal au cours d'interventions chirurgicales ayant nécessité des transfusions massives de sang conservé.	72
Conclusion	84
Bibliographie	87